



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1923 году

ТОМ 92

№ 11. 2020

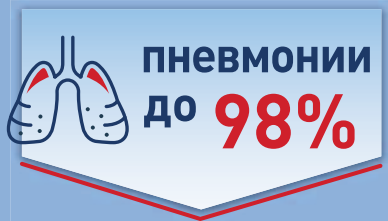
CONSILIUM
MEDICUM

АРБИДОЛ®

АКТИВЕН ПРОТИВ
РАЗЛИЧНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ
ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ



СНИЖАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ
ПРИ ГРИППЕ И ОРВИ*



* при приеме Арбидола в первые 48 часов после начала заболевания, в сравнении с отсутствием противовирусной терапии, у взрослых. 1. В.В.Малеев, Е.П.Селькова, И.В.Простяков, Е.А.Осипова. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в сезоне 2010/11 гг. Инфекционные б-ни, 2012, №3, С.15-23

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА



журнал
«Терапевтический архив»

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

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

“Terapevtičeskij arhiv” (Therapeutic Archive)
is a monthly peer-reviewed medical Journal.
Founded in 1923.

Журнал представлен в следующих международных ба-
зах данных и информационно-справочных изданиях:
РИНЦ (Российский индекс научного цитирования),
Web of Science (Current Contents Connect, BIOSIS
Previews, Russian Science Citation Index – RSCI), Web
of Science Core Collection (Science Citation Index
Expanded), PubMed/Medline, Index Medicus, Scopus/
EMBASE, Google Scholar, Ulrich's Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК)
Министерства образования и науки РФ журнал
«Терапевтический архив» включен в Перечень веду-
щих рецензируемых научных журналов и изданий, вы-
пускаемых в Российской Федерации, в которых реко-
мендована публикация основных результатов диссер-
тационных исследований на соискание ученых степе-
ней доктора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»
Адрес издателя: 127055, Москва, а/я 106

CONSILIUM
MEDICUM

Отдел рекламы и маркетинга:
+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)
u.zholudeva@omnidocor.ru

Адрес редакции: 127055, г. Москва,
ул. Новослободская, д. 31, строение 4



объединённая
редакция

По вопросам публикаций:
therarchive@hmp.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 322)

Редакция не несет ответственности за содержание реклам-
ных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать
с мнением редакции. К публикации принимаются только
статьи, подготовленные в соответствии с правилами для ав-
торов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают
условия договора публичной оферты. С правилами для ав-
торов и договором публичной оферты можно ознакомиться
на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное воспроизведе-
ние материалов, опубликованных в журнале, допускается
только с письменного разрешения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 – для индивидуальных подписчиков
Подписано в печать 16.11.2020
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 5000 экз.
Свободная цена.

Адрес типографии: ООО «Тверской Печатный Двор»
170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

Том 92

11.2020

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



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

Инфекционные болезни

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор **И.Е. ЧАЗОВА**, акад. РАН, д.м.н., проф.
С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)
И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
С.В. МОИСЕЕВ, д.м.н., проф.
Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)
В.Г. САВЧЕНКО, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.В. ФОМИН, член-корр. РАН, д.м.н., проф.
Е.И. ЧАЗОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.
М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),
Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),
Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва),
Р.С. КАРПОВ (Томск), В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев),
Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),
Ю.П. НИКИТИН (Новосибирск), А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск),
Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),
А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), А.В. СТАРОДУБОВА (Москва),
В.В. ЧЕРНИН (Тверь), Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва)

ОБРАЩЕНИЕ

STATEMENT

А.А. Зайцев, С.В. Яковлев, Р.С. Козлов, С.В. Сидоренко,
А.С. Белевский, А.Б. Малахов, Н.Д. Одинаева, И.А. Дронов,
В.В. Малеев

О применении антибактериальной терапии у пациентов
с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

4

A.A. Zaitsev, S.V. Iakovlev, R.S. Kozlov, S.V. Sidorenko, A.S. Belevskii,
A.B. Malakhov, N.D. Odinaeva, I.A. Dronov, V.V. Maleev
On the use of antibiotic therapy in patients with the new
coronavirus infection COVID-19

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

EDITORIAL

О.И. Сагалова, А.В. Синеглазова

Осведомленность врачей-терапевтов и врачей общей
практики о гепатите С. Результаты опроса

5

O.I. Sagalova, A.V. Sineglazova
Hepatitis C awareness among therapists and general practitioners.
Survey results

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

О.П. Попова, С.В. Сметанина, Н.А. Антипят, Н.Р. Ревязян,
Т.А. Скирда

Коклюш в разные периоды беременности

13

O.P. Popova, S.V. Smetanina, N.A. Antipyat, N.R. Revazyen,
T.A. Skirda
Whooping cough in different periods of pregnancy

П.В. Глыбочко, В.В. Фомин, С.В. Моисеев, С.Н. Авдеев,
А.Г. Яворовский, М.Ю. Бровко, К.Т. Умбетова, В.А. Алиев,
Е.Л. Буланова, И.Б. Бондаренко, О.С. Волкова, В.В. Гайниудинова,
Т.Ю. Гнеушева, К.В. Дубровин, В.А. Капустина, В.В. Краева,
З.М. Мерзоева, Г.С. Нуралиева, П.В. Ногтев, В.В. Панасюк,
М.Е. Политов, А.М. Попов, Е.Н. Попова, Н.А. Распопина,
В.В. Роюк, Ю.Д. Сорокин, Н.В. Трушенко, Е.Ю. Халикова,
Н.А. Царева, С.Ю. Чикина, Н.В. Чичкова, Л.А. Акулкина,
Н.М. Буланов, Л.А. Ермолова, А.С. Зыкова, А.А. Китбалин,
А.С. Моисеев, П.П. Потапов, Е.А. Тао, В.И. Шоломова,
А.А. Щепалина, А.А. Яковлева

Факторы риска раннего развития септического шока
у больных тяжелым COVID-19

17

P.V. Glybochko, V.V. Fomin, S.V. Moiseev, S.N. Avdeev,
A.G. Yavorovskiy, M.Yu. Brovko, K.T. Umbetova, V.A. Aliev,
E.L. Bulanova, I.B. Bondarenko, O.S. Volkova, V.V. Gaynudinova,
T.Yu. Gneusheva, K.V. Dubrovin, V.A. Kapustina, V.V. Kraeva,
Z.M. Merzhoeva, G.S. Nuralieva, P.V. Nogtev, V.V. Panasyuk,
M.E. Politov, A.M. Popov, E.N. Popova, N.A. Raspopina,
V.V. Royuk, Yu.D. Sorokin, N.V. Trushenko, E.Yu. Khalikova,
N.A. Tsareva, S.Yu. Chikina, N.V. Chichkova, L.A. Akulkina,
N.M. Bulanov, L.A. Ermolova, A.S. Zyкова, A.A. Kitbalyan,
A.S. Moiseev, P.P. Potapov, E.A. Tao, V.I. Sholomova,
A.A. Shchepalina, A.A. Yakovleva
Risk factors for the early development of septic shock in patients
with severe COVID-19

Д.Н. Андреев, И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый

Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации:
метаанализ исследований за последние 10 лет

24

D.N. Andreev, I.V. Maev, Yu.A. Kucheryavyy
Helicobacter pylori resistance in the Russian Federation: a meta-
analysis of studies over the past 10 years

И.Г. Никитин, А.В. Мелехов, М.А. Сайфуллин, С.С. Агафонов,
С.А. Бедрицкий, А.А. Вишинский, Н.А. Гултияева, Э.Р. Гусейнов,
Н.А. Ермаков, Е.А. Зорин, Ю.В. Королева, Д.В. Кудрявцев,
А.П. Маневский, А.А. Неговский, В.С. Петровичев, Б.Э. Рудаков,
А.И. Рулева, А.Б. Серебряков, А.Р. Ситников, Н.Ф. Федосова,
Е.В. Хаммад, А.А. Аврамов, А.И. Агаева, К.Ю. Голубых
Организация оказания медицинской помощи больным
COVID-19 в неинфекционном стационаре г. Москвы: опыт
перепрофилирования

31

I.G. Nikitin, A.V. Melekhov, M.A. Sayfullin, S.S. Agafonov,
S.A. Bedrinskiy, A.A. Vishninskiy, N.A. Gultiaeva, E.R. Guseynov,
N.A. Ermakov, E.A. Zorin, Yu.V. Koroleva, D.V. Kudryavtsev,
A.P. Manevskiy, A.A. Negovskiy, V.S. Petrovichev, B.E. Rudakov,
A.I. Ruleva, A.B. Serebryakov, A.R. Sitnikov, N.F. Fedosova,
E.V. Khammad, A.A. Avramov, A.I. Agaeva, K.Y. Golubykh
Organizing the medical care for the COVID-19 patients in non-
infectious Moscow hospital: reassignment experience

А.В. Жестков, М.О. Золотов, А.В. Лямин, О.В. Борисова,
О.Э. Чернова, Л.В. Лимарева, Д.Д. Исмагуллин
Опыт применения 13-валентной конъюгированной
пневмококковой вакцины у ВИЧ-инфицированных пациентов

38

A.V. Zhestkov, M.O. Zolotov, A.V. Lyamin, O.V. Borisova,
O.E. Chernova, L.V. Limareva, D.D. Ismatullin
Experience with 13-valent conjugated pneumococcal vaccine
in HIV-infected patients

В.В. Зарубаев, А.В. Слита, Е.О. Синегубова, А.А. Мурылева,
И.Н. Лаврентьева
Противовирусная активность энисамия йодида в отношении
вирусов гриппа и ОРВИ *in vitro* на различных клеточных
линиях

45

V.V. Zarubaev, A.V. Slita, E.O. Sinegubova, A.A. Muryleva,
I.N. Lavrentieva
Anti-viral activity of enisamium iodide against viruses
of influenza and ARVI's on different cell lines

П.А. Воробьев, А.П. Момот, Л.С. Краснова, А.П. Воробьев,
А.К. Талипов
Патогенез, диагностика, профилактика и лечение синдрома
диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови
при инфекции COVID-19

51

P.A. Vorob'ev, A.P. Momot, L.S. Krasnova, A.P. Vorob'ev,
A.K. Talipov
Pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment
of disseminated intravascular coagulation syndrome
in COVID-19 infection

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

CLINICAL NOTES

О.Ю. Чижова, И.А. Русякова, И.Г. Бакулин, С.А. Винничук,
В.И. Сахаров
Тяжелая вирусно-бактериальная пневмония,
осложненная молниеносным легочным кровотечением
с летальным исходом

57

O.Y. Chizhova, I.A. Ruslyakova, I.G. Baculin, S.A. Vinnichuk,
V.I. Sakharov
Viruso-bacterial pneumonia, complicated by lightness pulmonary
bleeding with death

Л.А. Ермакова, С.А. Нагорный, И.В. Корниенко, Ю.В. Киосова,
С.С. Тодоров, Н.Ю. Пшеничная
Паховый лимфаденит, обусловленный инвазией
Dirofilaria repens

62

L.A. Ermakova, S.A. Nagorny, I.V. Kornienko, J.V. Kiosova,
S.S. Todorov, N.Yu. Pshenichnaya
Inguinal lymphadenitis due to invasion of *Dirofilaria repens*

А.А. Свистунов, Г.К. Махнач, Д.В. Бунина, Т.В. Хоробрых,
М.В. Волгин, Н.П. Мищенко, В.Г. Агаджанов, Е.Г. Гандыбина
Применение иммуномодулирующего препарата
аминодигидрофталазиндиона натрия для предотвращения
прогрессирования пневмонии при COVID-19

65

A.A. Svistunov, G.K. Makhnach, D.V. Bunina, T.V. Khorobrykh,
M.V. Volgin, N.P. Mishchenko, V.G. Agadzhanov, E.G. Gandybina
Administration of the immunomodulatory drug
aminodihydrophthalazinedione sodium for prevention
of progression pneumonia induced COVID-19

ОБЗОРЫ

REVIEWS

А.В. Покровская, В.В. Покровский, В.Г. Акимкин
Возможности использования каскадной модели медицинской
помощи людям, живущим с ВИЧ

71

A.V. Pokrovskaya, V.V. Pokrovskiy, V.G. Akimkin
Opportunities for use the cascade model of medical care
for people living with HIV

А.К. Токмалаев, А.М. Баранова, В.В. Малеев
Эпидемиологические и клинические аспекты диагностики,
лечения и профилактики завозных случаев малярии
в Российской Федерации

77

A.K. Tokmalaev, A.M. Baranova, V.V. Maleev
Epidemiological and clinical aspects of diagnosis, treatment
and prophylaxis of imported malaria cases in Russian Federation

Х.Г. Омарова, Н.И. Алешина, Ж.Б. Понезева, А.В. Горелов,
В.В. Малеев, В.Г. Акимкин
Риски онкологической патологии при паразитозах
в настоящее время

82

Kh.G. Omarova, N.I. Aleshina, Zh.B. Ponezheva, A.V. Gorelov,
V.V. Maleev, V.G. Akimkin
Risks of oncologic pathology in parasitosis at the present time

В.В. Малеев, А.К. Токмалаев, Г.М. Кожеевникова, Н.А. Цветкова,
Н.А. Половинкина, В.П. Голуб, М.С. Максимова, И.В. Барышева,
В.В. Коннов, Т.В. Харламова
Клинические формы, диагностика и лечение инфекции,
вызванной *Blastocystis species*

86

V.V. Maleev, A.K. Tokmalaev, G.M. Kozhevnikova, N.A. Tsvetkova,
N.A. Polovinkina, V.P. Golub, M.S. Maksimova, I.V. Barysheva,
V.V. Konnov, T.V. Kharlamova
Current view on *Blastocystis species*: clinical forms, diagnosis
and treatment

И.А. Ленева, Н.Ю. Пшеничная, В.А. Булгакова
Умифеновир и коронавирусные инфекции: обзор результатов
исследований и опыта применения в клинической практике

91

I.A. Leneva, N.Y. Pshenichnaya, V.A. Bulgakova
Umifenovir and coronavirus infections: a review of research
results and clinical practice

Е.А. Пигарова, А.А. Поваляева, Л.К. Дзеранова,
Л.Я. Рожинская, Н.Г. Мокрышева
Роль витамина D при сезонных острых респираторных
вирусных инфекциях и COVID-19

98

E.A. Pigarova, A.A. Povalyeva, L.K. Dzeranova, L.Y. Rozhinskaya,
N.G. Mokrysheva
The role of vitamin D in seasonal acute respiratory viral
infections and COVID-19

Н.В. Стуров, С.В. Попов, Н.К. Мампория, А.А. Мазер
Инфекции мочевых путей у больных сахарным диабетом
2-го типа с фармакологической глюкозурией

106

N.V. Sturov, S.V. Popov, N.K. Mamporia, A.A. Mager
Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus
with pharmacological glucosuria

Н.И. Габриэлян, С.О. Шарапченко, О.В. Кисиль,
В.Г. Кормилицина, И.В. Дробкина, Т.Б. Сафонова,
М.И. Петрухина, Р.Ш. Саитгареев, В.М. Захаревич
Проблема глобального развития антибиотикостойчивости
возбудителей нозокомиальных инфекций

110

N.I. Gabrielyan, S.O. Sharapchenko, O.V. Kisil, V.G. Kormilitsina,
I.V. Drabkina, T.B. Safonova, M.I. Petrukhina, R.Sh. Saïtgareev,
V.M. Zakharevich
The problem of global development of antibiotic resistant
nosocomial pathogens

ЛЕКЦИЯ

LECTURE

М.Ю. Бровко, Л.А. Акулина, П.П. Потапов, В.И. Шоломова,
М.В. Лебедева, Т.П. Некрасова, В.А. Варшавский, Е.В. Волчкова,
Т.П. Розина, Е.Н. Никулина, Л.С. Карань, С.В. Моисеев,
В.В. Фомин
Висцеральный лейшманиоз: трудный дифференциальный
диагноз в терапевтической практике

117

M.Iu. Brovko, L.A. Akulina, P.P. Potapov, V.I. Sholomova,
M.V. Lebedeva, T.P. Nekrasova, V.A. Varshavskii, E.V. Volchkova,
T.P. Rozina, E.N. Nikulina, L.S. Karan, S.V. Moiseev, V.V. Fomin
Visceral leishmaniasis: a challenging diagnosis in internal
medicine

МЕТААНАЛИЗ

META-ANALYSIS

Ванесса Тайеб, Хидэтоши Икеока, Фан-Фан Ма, Катажина
Борковска, Самюэль Абальеа, Кейко Тон, Нобуо Хироцу
Сетевой метаанализ эффективности и безопасности
балоксавира марбоксила в сравнении с ингибиторами
нейраминидазы при лечении гриппа у пациентов без факторов
риска

122

Vanessa Taieb, Hidetoshi Ikeoka, Fang-Fang Ma,
Katarzyna Borkowska, Samuel Aballea, Keiko Tone, Nobuo Hirotsu
A network meta-analysis of the efficacy and safety of baloxavir
marboxil versus neuraminidase inhibitors for the treatment
of influenza in otherwise healthy patients

Памяти академика В.И. Покровского
(01.04.1929–29.10.2020)

132

In memory of V.I. Pokrovsky
(01.04.1929–29.10.2020)

Совместное обращение к врачебному сообществу России:

- Межрегиональной ассоциации специалистов респираторной медицины;
- Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов;
- Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии;
- Российского респираторного общества;
- Педиатрического респираторного общества;
- Ассоциации детских врачей Московской области;
- Национального научного общества инфекционистов.

О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

Уважаемые коллеги!

В 2020 г. человечество столкнулось с пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которая к настоящему времени унесла жизни более 1 млн человек. Во всех странах, в том числе в Российской Федерации, произошли значительные изменения в системе здравоохранения, направленные на борьбу с пандемией. В то же время нельзя забывать о глобальных угрозах для здоровья людей, которые в нынешней ситуации временно отошли на второй план, в частности о повсеместном росте антимикробной резистентности. Вызывает очень серьезное беспокойство тот факт, что на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции в России отмечен значительный рост продаж антибактериальных препаратов в аптеках и закупок их лечебными учреждениями. По данным ряда исследований, более 90% пациентов с COVID-19 в настоящее время получают антибиотики, в том числе комбинированную терапию и парентеральные препараты, в амбулаторных условиях. Вне всякого сомнения, сложившаяся ситуация будет способствовать значительному росту антимикробной резистентности и иметь серьезные неблагоприятные последствия в будущем. Необоснованная антибактериальная терапия приводит к ряду нежелательных явлений, которые могут значительно ухудшить состояние пациента, а порой и привести к жизнеугрожающим последствиям.

В связи с этим ряд медицинских профессиональных организаций считает своим долгом дать дополнительные разъяснения по вопросам применения антибактериальных препаратов у пациентов с COVID-19:

1. Антибактериальные препараты неактивны в отношении вирусов, в том числе в отношении нового коронавируса (SARS-CoV-2). Поэтому COVID-19, как и любая другая вирусная инфекция, не является показанием для применения антибиотиков.
2. Поражение легких при COVID-19 может быть связано с иммунными механизмами – синдромом активации макрофагов с развитием «цитокинового шторма», на который антибактериальные препараты не оказывают воздействия. Эксперты предлагают применять вместо термина «пневмония» при поражении легких, вызванного SARS-CoV-2, термины «вирусное интерстициальное поражение легких», «вирусная пневмония» или «вирусный пневмонит», которые не только отражают патогенез процесса при COVID-19, но и дают все основания практическому врачу не назначать антибиотики.
3. Повышение уровня С-реактивного белка и других лабораторных маркеров воспаления у пациентов с COVID-19 нередко обусловлено развитием «гипериммунного ответа» и не может рассматриваться как однозначный признак бактериального осложнения и, соответственно, как повод для назначения антибактериальной терапии. Единственным лабораторным маркером, позволяющим дифферен-

цировать бактериальный и иммунный процесс у пациента с COVID-19, является уровень прокальцитонина в крови.

4. Назначение антибактериальной терапии у пациентов с COVID-19 оправдано только при наличии убедительных признаков бактериальной инфекции: появления гнойной мокроты, повышения прокальцитонина крови более 0,25–0,5 нг/мл, повышения уровня лейкоцитов крови более 10 тыс/мкл с повышением количества палочкоядерных нейтрофилов более 10% (необходимо учитывать, что лейкоцитоз может быть обусловлен терапией глюкокортикостероидами, а не бактериальной инфекцией). Применение антибиотиков у пациентов с нозокомиальной пневмонией на фоне течения COVID-19 проводится по общим правилам – с учетом тяжести состояния пациента, преморбидного фона, факторов риска инфекции, вызванной резистентными бактериями, результатов этиологической диагностики.

Учитывая сказанное, призываем практических врачей и руководителей медицинских организаций, оказывающих помощь пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, отказаться от необоснованного назначения антибиотиков, особенно в условиях стационара, где есть возможности лабораторного подтверждения бактериальной инфекции, и соблюдать положения, изложенные в актуальной версии Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России (версия 8.1 от 01.10.2020), относительно применения антибактериальной терапии.

17 октября 2020 г.

Президент Межрегиональной ассоциации специалистов респираторной медицины, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.А. Зайцев

Президент Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов, д.м.н., профессор С.В. Яковлев

Президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Р.С. Козлов

Первый заместитель председателя Правления Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов, д.м.н., профессор С.В. Сидоренко

Президент Российского респираторного общества, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.С. Белевский

Председатель Правления Педиатрического респираторного общества, д.м.н., профессор А.Б. Малахов

Председатель Ассоциации детских врачей Московской области, д.м.н., профессор Н.Д. Одинаева

Член Правления Педиатрического респираторного общества, Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов и Межрегиональной ассоциации специалистов респираторной медицины, к.м.н., доцент И.А. Дронов

Заместитель председателя Национального научного общества инфекционистов, академик РАН, д.м.н., профессор В.В. Малеев

Осведомленность врачей-терапевтов и врачей общей практики о гепатите С. Результаты опроса

О.И. Сагалова¹, А.В. Синеглазова²

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Резюме

Цель. Для потенциального совершенствования диагностики и терапии хронического гепатита С в рамках настоящего исследования проведена оценка информированности врачей-терапевтов и врачей общей практики Челябинска и Челябинской области о проблеме гепатита С.

Материалы и методы. В рамках областной научно-практической конференции «Мультидисциплинарные вопросы семейной медицины» 19 мая 2018 г. проведено одномоментное сплошное исследование осведомленности врачей-терапевтов и врачей общей практики о вирусе гепатита С (ВГС)-инфекции. Для опроса использована анкета, состоявшая из 12 вопросов, разработанная О.И. Сагаловой. Опрошены 78 врачей Челябинска и Челябинской области, в том числе 20,52% (n=16) опрошенных представляли медицинские организации городских округов Челябинской области, 39,74% (n=31) – медицинские организации муниципальных районов Челябинской области, 39,74% (n=31) – медицинские организации Челябинска.

Результаты. Проведенный опрос выявил пробелы в знаниях врачей первичного звена по вопросам естественного течения, диагностики, внепеченочных проявлений ВГС-инфекции и современной противовирусной терапии. Результаты исследования свидетельствуют о недостаточном понимании врачами тактики ведения пациентов с ВГС-инфекцией и подчеркивают необходимость совершенствования междисциплинарного взаимодействия между инфекционистами, врачами первичного звена, врачами других специальностей, в том числе разработки и внедрения образовательных мероприятий для врачей-неинфекционистов.

Заключение. Результаты свидетельствуют о необходимости повышения образованности врачей в вопросах диагностики и ведения пациентов с ВГС и включения вопросов скрининга на наличие ВГС-инфекции в клинические рекомендации отдельных хронических неинфекционных заболеваний в рамках первичного обследования.

Ключевые слова: гепатит С, терапевты, врачи общей практики, диагностика, терапия, мультидисциплинарность.

Для цитирования: Сагалова О.И., Синеглазова А.В. Осведомленность врачей-терапевтов и врачей общей практики о гепатите С. Результаты опроса. Терапевтический архив. 2020; 92 (11): 5–12. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000664

Hepatitis C awareness among therapists and general practitioners. Survey results

O.I. Sagalova¹, A.V. Sineglazova²

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Aim. In order to improve the diagnosis and treatment of chronic hepatitis C in the framework of this study was the awareness among general practitioner (GPs) and physicians in various districts of Chelyabinsk Oblast was assessed.

Materials and methods. A continuous study of hepatitis C virus (HCV) awareness among therapists and GPs was conducted within the framework of the regional research-to-practice conference Multidisciplinary Issues of Family Medicine on May 19, 2018. 78 questionnaires have been distributed. Thus, 78 therapists from different districts of Chelyabinsk Oblast took part in the study. For these purposes, a questionnaire of 12 questions developed by Olga I. Sagalova was used. The study involved 78 therapists from different districts of Chelyabinsk Oblast. 20.52% (n=16) of respondents were from the healthcare institutions (HCI) of urban districts of Chelyabinsk Oblast, 39.74% (n=31) were from the HCIs of municipal districts of Chelyabinsk Oblast, and 39.74% (n=31) from the HCIs of the city of Chelyabinsk.

Results. The survey revealed certain gaps in therapists' awareness of the natural course of the disease, diagnosis, routing, the natural course of HCV infection, as well as its extrahepatic manifestations. The survey results indicate a lack of understanding among physicians and therapists of tactics for managing patients with HCV infection and emphasize the need to improve interdisciplinary interaction between infectious disease specialists, primary care doctors and doctors of other specialties including the development and implementation of an educational strategy for non-infectious disease doctors.

Conclusion. The results indicate the needs to increase the level of education among doctors in the diagnosis and management of patients with HCV in accordance with guidelines and to include screening for HCV infection in the guidelines for selected chronic non-communicable diseases as part of the initial examination.

Keywords: hepatitis C, therapists, general practitioners (GP), diagnosis, treatment, multidisciplinary approach.

For citation: Sagalova O.I., Sineglazova A.V. Hepatitis C awareness among therapists and general practitioners. Survey results. Therapeutic Archive. 2020; 92 (11): 5–12. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000664

ВГС – вирус гепатита С

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

ИФА – иммуноферментный анализ

КИЗ – кабинет инфекционных заболеваний

ПВТ – противовирусная терапия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СД – сахарный диабет

ССК – синдром смешанной криоглобулинемии

ХГС – хронический гепатит С

Введение

Хронический вирусный гепатит С (ВГС) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний

печени [1]. Заболеваемость ВГС-инфекцией остается стабильно высокой, при этом ожидается, что нагрузка на общественное здравоохранение в ближайшее десятилетие только возрастет в связи с увеличением среднего возраста

пациентов, коморбидностью и развитием осложнений в отсутствие противовирусного лечения (эпидемический порог в этом случае устанавливается в 1%) [2]. По данным разных источников, распространенность ВГС-инфекции в Российской Федерации колеблется от 2,46% (3,5 млн случаев) [3] до 4,10% (5,8 млн случаев) [4]. На диспансерном учете в 2017 г. при этом состояли 614 195 человек [5]. В то же время сегодня доступны высокоэффективные и безопасные режимы противовирусной терапии (ПВТ), которые позволяют добиться излечения у подавляющего большинства пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС).

Предполагается, что основное бремя ВГС-инфекции связано с печеночными осложнениями [6]. Однако исследования последних лет показывают [6], что существует множество внепеченочных проявлений в связи с тропностью вируса к иммунной системе: синдром смешанной криоглобулинемии (ССК), В-клеточные лимфопролиферативные заболевания, поражение почек и др. [7]. Кроме того, у пациентов с ВГС-инфекцией чаще встречаются сахарный диабет (СД), аутоиммунные и сердечно-сосудистые заболевания [8]. Современная ПВТ позволяет предотвратить развитие внепеченочных проявлений и осложнений ВГС [8]. Однако для достижения наилучшего результата она должна быть назначена как можно раньше. В связи с этим актуальным является вопрос ранней диагностики ВГС. Для этих целей в России разработаны санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С» [9]. В санитарных правилах определены группы риска и лица, подлежащие обязательному обследованию на гепатит С. К числу последних относятся больные с хроническими заболеваниями в процессе первичного клинико-лабораторного обследования. Аналогичные показания к исследованию на вирус гепатита С содержат современные клинические рекомендации по ХГС [8, 10, 11].

Учитывая тот факт, что врачом первого контакта чаще всего является врач-терапевт или врач общей практики [12], низкий уровень его знаний, отсутствие актуальной информации об инфекции ВГС могут увеличивать риск для здоровья пациента. Опросы врачей-терапевтов и врачей общей практики показывают, что существуют значительные региональные отличия во мнениях врачей по разным вопросам, касающимся инфекции ВГС [13]. В связи с этим представляет интерес изучение осведомленности по данной актуальной проблеме врачей первичного звена здравоохранения Челябинска и Челябинской области.

Цель исследования – для потенциального совершенствования диагностики и терапии ХГС в рамках настоящего исследования провести оценку информированности врачей-терапевтов и врачей общей практики Челябинска и Челябинской области о проблеме гепатита С.

Материалы и методы

В рамках областной научно-практической конференции «Мультидисциплинарные вопросы семейной медицины» 19 мая 2018 г. в Челябинске проведено одномоментное сплошное исследование осведомленности врачей-терапевтов и врачей общей практики о ВГС-инфекции. Уровень знаний врачей изучали путем анонимного добровольного анкетирования. Для этих целей использована анкета, состоявшая из 12 вопросов,

разработанная главным внештатным инфекционистом Челябинской области доктором медицинских наук О.И. Сагаловой (рис. 1). Вопросы анкеты направлены на оценку знаний вопросов диагностики, терапии, тактики ведения пациентов с ВГС.

В исследовании приняли участие 78 врачей медицинских организаций Челябинска и Челябинской области, в том числе 20,52% ($n=16$) опрошенных представляли медицинские организации городских округов Челябинской области, 39,74% ($n=31$) – медицинские организации муниципальных районов Челябинской области, 39,74% ($n=31$) – медицинские организации Челябинска.

Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2016. Применены методы описательной статистики. Данные представлены в виде абсолютных чисел и их долей.

Результаты и обсуждение

Актуальные вопросы диагностики ВГС

Первый вопрос анкеты посвящен изучению частоты обследования на ВГС (рис. 2). На вопрос ответили 72 (92,3%) человека. Результаты показали, что 5,6% ($n=4$) опрошенных за истекший месяц ни разу не назначили обследование на антитела к ВГС; 43,1% ($n=31$) врачей обследовали от 1 до 5 пациентов; 30,6% ($n=22$) – от 6 до 10 человек; 13,9% ($n=10$) – от 11 до 19 и 6,9% ($n=5$) – более 20 пациентов. Таким образом, около 1/2 врачей первичного звена либо не назначали в месяц, предшествовавший опросу, обследование на гепатит С, либо назначали крайне редко. Одним из объяснений данных результатов, на наш взгляд, может быть разнородность опрошенных по месту их профессиональной деятельности. Достаточно большая группа врачей работают в медицинских организациях области, где отмечаются меньшая миграция населения и естественная убыль. В то же время часть врачей имеют длительный стаж работы на одном месте и хорошо знают прикрепленное население. И все-таки мы не исключаем и другие причины низкой частоты обследования на ВГС.

Несмотря на то, что небольшая часть респондентов ответили, что не назначали за последний месяц обследование на гепатит С, в целом, согласно результатам ответов на этот вопрос (см. рис. 2), не имелось докторов, которые вообще не обследовали на гепатит С.

Всего на вопрос о критериях для обследования пациентов на ВГС (вопрос 2, рис. 3) ответили 74 опрошенных. Обращает на себя внимание, что подавляющее большинство врачей назначают обследование на ВГС при повышении печеночных трансаминаз, но только 7 из 10 – при наличии хронического заболевания печени. И даже при наличии клинической симптоматики лишь 82% респондентов будут обследовать на ВГС. Важно отметить, что результаты научных исследований свидетельствуют об отсутствии корреляции между повышением печеночных трансаминаз и выраженностью органических изменений печени [11]. Так, нормальный уровень аланинаминотрансферазы наблюдался [14] у 23% пациентов без фиброза, 26% – со стадией F1, у 39% – со стадией F2, а также у 6% – со стадией F3 и 6% – с циррозом. В то же время повышенный уровень аланинаминотрансферазы диагностирован [14] у 16% пациентов без фиброза, у 20% пациентов со стадией F1 [15].

Контактная информация:

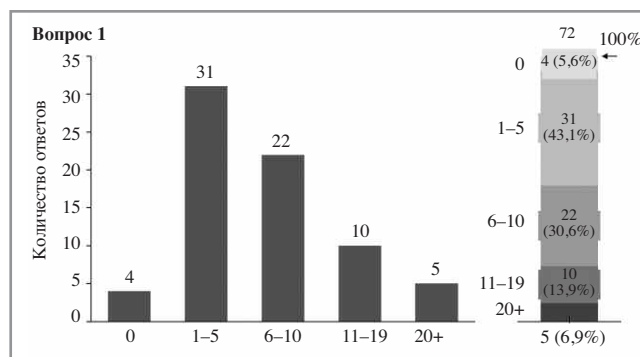
Синеглазова Альбина Владимировна – д.м.н., зав. каф. поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО КГМУ. Тел.: +7(906)892-18-58; e-mail: sineglazovaav@mail.ru; ORCID 0000-0002-7951-0040

Сведения об авторах:

Сагалова Ольга Игоревна – д.м.н., зав. инфекционным отделением Клиники ФГБОУ ВО ЮГМУ. ORCID: 0000-0003-3814-7342

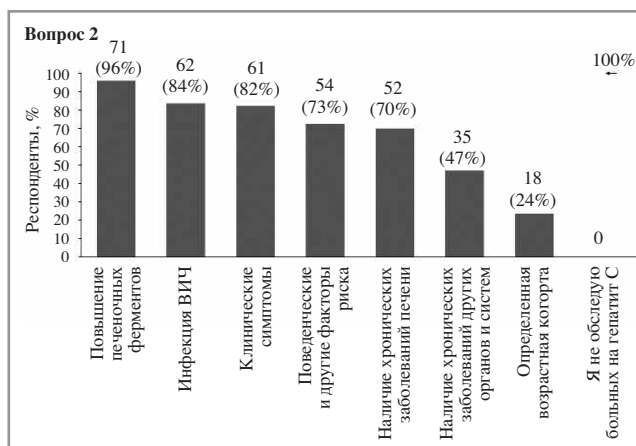
ХГС. Вопросы для врачей общей практики

- Сколько больных за последний месяц вы обследовали на гепатит С, назначая тест на антитела к вирусу гепатита С (antiHCV)?
 - 0;
 - 1–5;
 - 6–10;
 - 11–19;
 - 20+.
- Каковы ваши критерии для обследования пациентов на вирус гепатита С (ВГС)? Отметьте все подходящее.
 - повышение печеночных ферментов;
 - клинические симптомы;
 - поведенческие и другие факторы риска;
 - инфекция ВИЧ;
 - определенная возрастная когорта;
 - наличие хронических заболеваний печени;
 - наличие хронических заболеваний других органов и систем;
 - я не обследую больных на гепатит С.
- Достаточно ли выявления антител к ВГС для постановки диагноза ХГС?
 - да;
 - нет.
- Какой метод является подтверждающим диагноз ХГС?
 - повторное исследование крови на антитела к вирусу гепатита С методом ИФА;
 - ПЦР для обнаружения РНК ВГС в плазме крови;
 - транзитная эластография печени;
 - ультразвуковое исследование печени;
 - исследование печеночных ферментов.
- Какая доля выявленных вами больных с ХГС находится под наблюдением врача-инфекциониста КИЗ или (в случае его отсутствия) направлены вами на консультацию в Гепатологический центр Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ?
 - 0%;
 - ~25%;
 - ~50%;
 - ~75%;
 - ~100%.
- Когда вы обычно направляете больных с гепатитом С к врачу-инфекционисту?
 - как только выявлены антитела к ВГС;
 - как только подтвержден диагноз;
 - когда у пациента появляются клинические симптомы;
 - когда у больного обнаруживаются признаки цирроза печени;
 - я не направляю больных.
- Какова в среднем длительность заболевания от момента заражения до начала формирования цирроза печени?
 - 1–5 лет;
 - 5–10 лет;
 - 10–15 лет;
 - 15–20 лет;
 - 20–30 лет.
- Укажите злокачественные заболевания, связанные с хронической ВГС-инфекцией.
 - рак кишечника;
 - первичный рак печени;
 - рак легких;
 - неходжкинская В-лимфома;
 - рак молочной железы.
- Каковы наиболее частые внепеченочные проявления хронической инфекции, вызванной ВГС? Выделите 3 наиболее часто встречающиеся.
 - СД;
 - ССК;
 - депрессия;
 - синдром Шегрена;
 - красный плоский лишай;
 - аутоиммунная тромбоцитопения;
 - аутоиммунный тиреоидит.
- Считаете ли вы, что гепатит С излечим?
 - да;
 - нет.
- Если да, то какова эффективность современных схем противовирусной терапии?
 - менее 40%;
 - 40–60%;
 - 60–80%;
 - 80–95%;
 - 95–100%.
- Для чего нужно определять генотип ВГС?
 - для выбора схемы лечения;
 - для эпидемиологического мониторинга;
 - для определения прогноза заболевания;
 - определять генотип ВГС не нужно.

Рис. 1. Анкета изучения осведомленности врачей первичного звена о проблеме вирусного гепатита С.**Рис. 2. Ответы на вопрос «Сколько больных за последний месяц вы обследовали на гепатит С, назначая тест на антитела к вирусу гепатита С?»**

Тем не менее повышение печеночных трансаминаз, наличие клинической симптоматики, а также хронической патологии печени являются показателями для обследования на ВГС [9].

К сожалению, не все опрошенные, а только 84% врачей назначают обследование на ВГС при наличии ВИЧ-инфекции, и лишь 73% – при наличии поведенческих факторов риска (потребители инъекционных наркотиков и их половые партнеры; лица, оказывающие услуги сексуального характера, и их половые партнеры; мужчины, практикующие секс с мужчинами; лица с большим числом случайных половых партнеров) [9], хотя эти два показателя являются обязательными к обследованию на ВГС. Данные результаты демонстрируют

**Рис. 3. Ответы на вопрос «Каковы ваши критерии для обследования пациентов на ВГС? Отметьте все подходящие».**

недостаточное знание нормативных документов и понимание проблемы, которое имеет особое значение в условиях высокой и неравномерной распространенности наркологической патологии в Челябинской области [16]. Особое внимание обращает на себя крайне низкая осведомленность опрошенных о необходимости обследования на ВГС при наличии хронического неинфекционного заболевания. Несмотря на наличие этого показателя в СанПин 2014 г., менее 1/2 врачей указали его при опросе. Ранее мы уже говорили о принципиальной необходимости обследования на ВГС пациентов с впервые

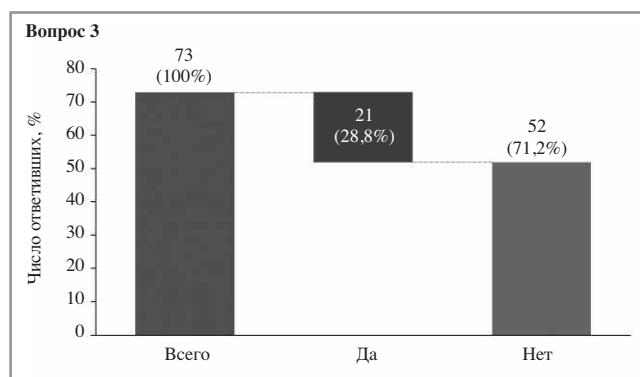


Рис. 4. Ответы на вопрос «Достаточно ли выявления антител к ВГС для постановки диагноза ХГС?»

выявленной соматической патологией, которая может выступать в качестве «маски» гепатита. В то же время у пациентов, которые длительно наблюдаются по поводу хронических неинфекционных заболеваний, ВГС-инфекция зачастую выявляется на стадии декомпенсированного цирроза печени [8]. А ведь именно врач первичного звена чаще всего впервые выявляет хроническую соматическую патологию, ведет диспансерное наблюдение этих пациентов. Принимая во внимание тот факт, что работа с этими больными составляет наибольшую долю от всей деятельности в амбулаторном звене, такая низкая осведомленность выглядит еще более критично и свидетельствует как о необходимости повышения образованности врачей первичного звена по вопросам мульти- и междисциплинарности проблемы ВГС, так и о включении обследования на маркеры вирусов гепатита С в современные клинические рекомендации для врачей-неинфекционистов.

Кроме того, особое внимание врачу следует обращать на пациентов из поколения «бебибумеров» (1945–1965 г.р.). Причины более высокого уровня распространенности ВГС-инфекции в данной возрастной когорте до конца неясны, но предполагается, что большинство из них инфицированы при оказании медицинской помощи, в том числе при переливании зараженной донорской крови и ее продуктов до внедрения в 1992 г. скрининга на ВГС, а также в результате употребления инъекционных наркотиков [17].

Знания вопросов верификации диагноза ВГС оценены в двух последовательных вопросах (вопросы 3, 4, рис. 4, 5). Результаты продемонстрировали, что около 1/3 врачей считают обнаружение антител к ВГС достаточным для постановки диагноза ВГС (28,8%; $n=21$), что выявления антител к ВГС недостаточно для постановки диагноза ХГС, – 71% ($n=52$) опрошенных.

Вопрос 4 о дополнительных, подтверждающих диагноз ХГС (см. рис. 5) исследованиях подразумевал множественный выбор (число ответивших – 75). Абсолютное большинство (91%; $n=68$) верно отметили, что подтверждающим диагнозом методом является полимеразная цепная реакция (ПЦР) для обнаружения РНК ВГС в плазме крови. Тем не менее 27% ($n=20$) респондентов отметили, что необходимо повторное исследование крови на антитела к ВГС методом иммуноферментного анализа (ИФА), 15% ($n=11$) – исследование печеночных ферментов, и по 11% ($n=8$) выбрали транзитную эластометрию печени и ультразвуковое исследование печени. Однако ни один из данных методов, кроме ПЦР для обнаружения РНК ВГС, не позволяет верифицировать диагноз ВГС. Согласно современным клиническим рекомендациям после обнаружения антител к вирусу необходимо про-

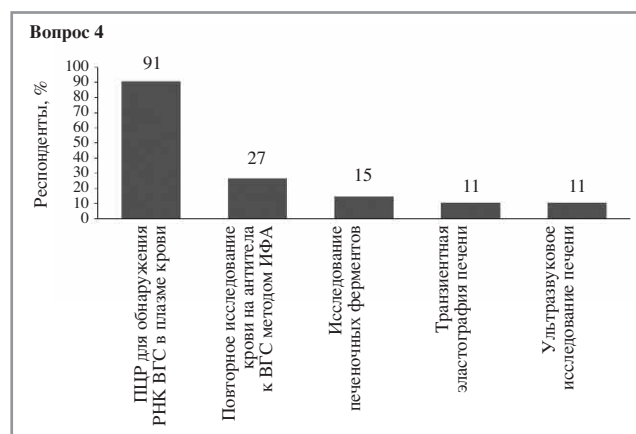


Рис. 5. Ответы на вопрос «Какой метод является подтверждающим диагноз ХГС?»

ведение подтверждающего теста – исследование методом ПЦР на РНК ВГС [11].

Тактика ведения пациентов

На вопрос 5 о доле пациентов с ХГС, находящихся под наблюдением врача-инфекциониста кабинета инфекционных заболеваний (КИЗ) или Гепатологического центра Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ, получено 64 ответа (рис. 6). Лишь 4 из 10 респондентов ответили, что около 100% их пациентов находятся под наблюдением врача-инфекциониста КИЗ или Гепатологического центра. Обработав данные, полученные при ответе на этот вопрос, мы установили, что 33,5% пациентов с установленным диагнозом ХГС не наблюдаются у инфекциониста. Несмотря на то, что эти данные отражают общемировые тенденции [18], маршрутизация пациентов необходима для качественного наблюдения, своевременного назначения и выбора оптимальной схемы ПВТ, приоритизации пациентов с тяжелым фиброзом в рамках государственной региональной программы и в итоге – обеспечения эпидемической безопасности по ВГС. С этой целью министром здравоохранения Челябинской области 13.12.2016 подписан приказ №2111 «О маршрутизации взрослых пациентов с парентеральными вирусными гепатитами в Челябинской области» [19], в котором определен алгоритм диспансерного наблюдения взрослых с парентеральными вирусными гепатитами. Согласно этому документу, диспансерное наблюдение осуществляется на трех уровнях: 1-й – в КИЗ, 2-й – в региональных или территориальных (межрайонных) инфекционных кабинетах/отделениях, в том числе в Гепатологическом центре на базе МУЗ «Городская больница №1 им. Г.И. Дробышева» Магнитогорска; 3-й, региональный, – в Гепатологическом центре клинко-диагностического отделения Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ. Приказом регламентировано обязательное ежегодное направление всех пациентов с ХГС в Гепатологический центр для уточнения диагноза, дальнейшей тактики ведения, отбора на ПВТ в рамках программы.

На вопрос 6 («Когда вы обычно направляете больных с гепатитом С к врачу-инфекционисту?») ответили 72 врача (рис. 7). Вопрос подразумевал выбор нескольких вариантов ответа. Наиболее значимым показанием для направления к инфекционисту подавляющее большинство врачей посчитали обнаружение антител к ВГС. Такой ответ согласуется с нормативно-правовой базой и особенностями организации обследования в амбулаторных медицинских организациях, когда они не имеют возможности самостоятельно исследовать ПЦР РНК или назначить ПЦР РНК может только ин-

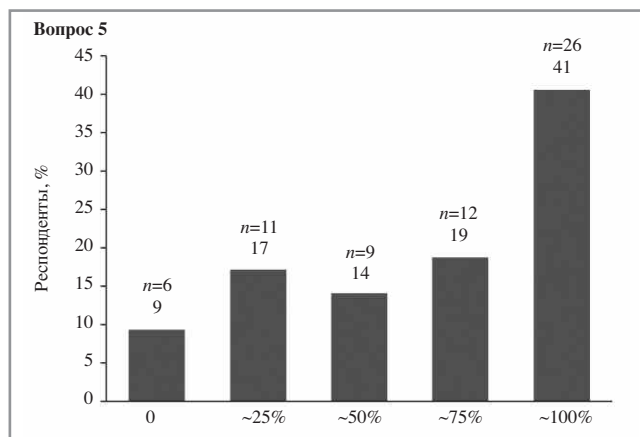


Рис. 6. Ответы на вопрос «Какая доля выявленных вами больных с ХГС находится под наблюдением врача-инфекциониста КИЗ или (в случае его отсутствия) направлена вами на консультацию в Гепатологический центр Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ?»

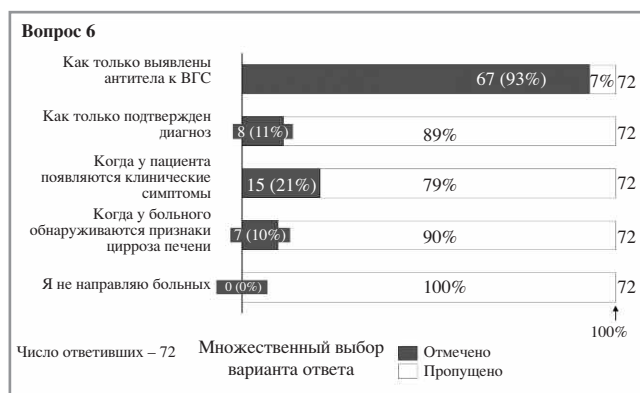


Рис. 7. Ответы на вопрос «Когда вы обычно направляете больных с гепатитом С к врачу-инфекционисту?»

фекционист. Непонятно для авторов, по какой причине только каждый 10-й врач направит к инфекционисту при подтверждении диагноза ВГС-инфекции. Одной из причин может быть недостаточная осведомленность об изменении парадигмы лечения ХГС в последние годы и возможности его излечения более чем в 95% случаев, что подчеркивает необходимость проведения широкой информационной кампании среди медицинских работников на всех уровнях.

Осведомленность о естественном течении и клинических проявлениях ВГС

Последующие вопросы анкеты направлены на оценку общих знаний врачей о ВГС, отражающих системное понимание проблемы и гипотетически оказывающих влияние на тактику ведения этих пациентов.

На вопрос 7 анкеты о средней длительности заболевания ВГС-инфекцией от момента заражения до начала формирования цирроза печени (рис. 8) ответили 67 (85,9%) врачей. Большая часть опрошенных (40%; $n=27$) считают, что в среднем этот период занимает 5–10 лет; 28% ($n=19$) – 10–15 лет, остальные ответы распределились примерно равномерно. Согласно существующим данным скорость прогрессирования фиброза печени варьирует в широких пределах и является непредсказуемой из-за вариабельности течения: врач, сталкиваясь с пациентом впервые, не может предсказать характер течения заболевания [20]. На хронизацию и

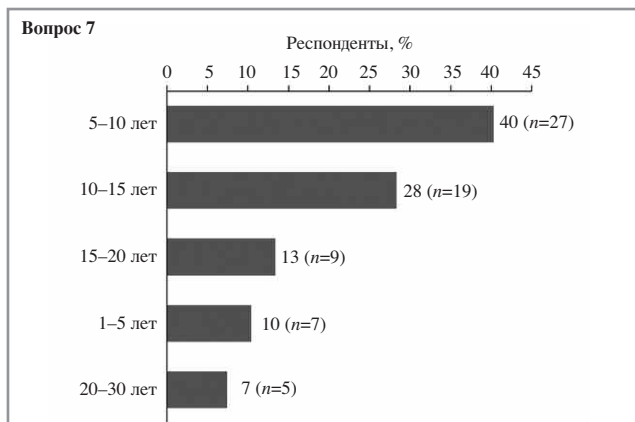


Рис. 8. Ответы на вопрос «Какова в среднем длительность заболевания от момента заражения до начала формирования цирроза печени?»

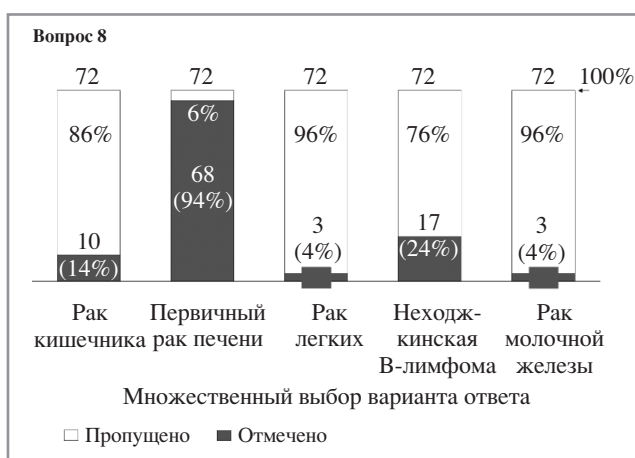


Рис. 9. Ответы на вопрос «Укажите злокачественные заболевания, связанные с хронической ВГС-инфекцией».

температуре прогрессирования влияют возраст человека на момент заражения, пол, раса, индивидуальная иммунная реакция на вирус, уровень потребления алкоголя, выраженность воспаления и коморбидности. По современным данным, только у 10–20% пациентов ХГС прогрессирует до терминальной стадии заболеваний печени в течение 10–20 лет. У большинства пациентов этот процесс занимает более длительное время – от 20 до 30 лет [11, 21, 22].

На вопрос 8 о злокачественных заболеваниях (рис. 9), связанных с хронической ВГС-инфекцией, ответили 72 (92,3%) респондента. Вопрос подразумевал множественный выбор вариантов ответа. Знание связи онкопатологии и ХГС и выявление онкозаболеваний в Челябинской области являются важными аспектами в связи с онконастороженностью и стабильно высокой заболеваемостью злокачественными новообразованиями, которая, по данным на 2017 г., составила 481,8 на 100 тыс. населения [23]. Значительная часть врачей отметили связь ВГС с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК), действительно являющейся наиболее частой онкологической патологией, которая ассоциирована с ВГС. Так, риск ГЦК у пациентов, инфицированных ВГС, увеличивается в 15–20 раз, а смертность от ГЦК, обусловленной ВГС, за последние 10 лет выросла на 21,1% [24]. Скрининг ГЦК в настоящее время рекомендован всем больным с ХГС со стадией фиброза F3–F4 один раз в полгода. А вот неходж-кишечную В-лимфому выбрал только каждый 4-й врач, хотя,

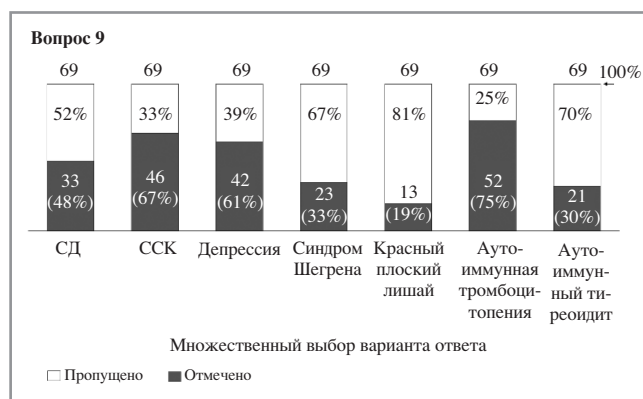


Рис. 10. Ответы на вопрос «Каковы наиболее частые внепеченочные проявления хронической инфекции, вызванной ВГС? Выделите 3 наиболее часто встречающиеся».

согласно европейским рекомендациям, ее распространенность в эндемичных по ВГС районах может достигать 10% [8]. Отдельно необходимо отметить накапливающиеся данные о взаимосвязи между ВГС и развитием новообразований головы и шеи [25] и отсутствие доказанной связи ХГС с раком легких, кишечника и молочной железы.

На вопрос 9 о неонкологических внепеченочных проявлениях ХГС ответили 69 врачей. Вопрос также подразумевал возможность множественного выбора (рис. 10). Наиболее часто выбрана связь с аутоиммунной тромбоцитопенией (риск развития которой увеличивается в 2 раза в сравнении с общей популяцией), несколько реже с ССК и депрессией. Согласно современным данным [8] ведущим внепеченочным синдромом является ССК: у 50–70% больных с ВГС-инфекцией в сыворотке крови наблюдают повышенные уровни криоглобулинов, тогда как ССК с клиническими проявлениями развивается у 15%. Депрессия встречается у пациентов с ВГС-инфекцией в 1,5–4 раза чаще, чем в общей популяции. Кроме того, наряду с ней при ВГС-инфекции наблюдаются утомляемость, когнитивные и другие нейropsychические нарушения [26].

Менее 1/2 положительных ответов респондентов указали на связь ВГС-инфекции с СД. Однако эпидемиологические исследования свидетельствуют о более высокой распространенности СД у пациентов с ХГС: риск развития СД 2-го типа у пациентов с ХГС более чем в 1,5 раза выше, чем у пациентов без ВГС-инфекции [27]. Соответственно, и при ответе на данный вопрос подтверждается общая тенденция о недостаточных знаниях врачей первичного звена о связи ВГС с хроническими неинфекционными заболеваниями.

Общие вопросы терапии ВГС

На вопрос 10 о возможности излечения гепатита С ответили 73 человека (рис. 11). Большая часть из них (89%; $n=65$) из них считают, что гепатит С излечим. Несколько респондентов при ответе на данный вопрос поместили в комментариях, что ответ зависит от того, есть ли у пациента цирроз печени. Однако современные данные свидетельствуют о том, что частота достижения устойчивого вирусологического ответа у пациентов с компенсированным заболеванием печени одинакова. И, хотя декомпенсация цирроза снижает вероятность эрадикации вируса, тем не менее при лечении современными безинтерфероновыми режимами частота устойчивого вирусологического ответа высока [11].

Эффективность современных схем терапии оценил 71 врач (вопрос 11, рис. 12). При этом несколько человек отметили несколько вариантов ответа на этот вопрос, поэтому

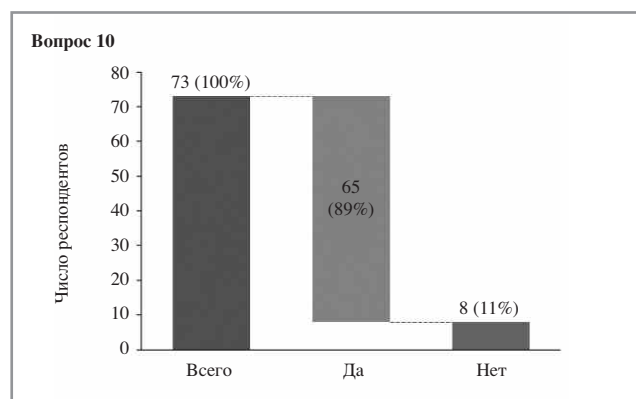


Рис. 11. Ответы на вопрос «Считаете ли вы, что гепатит С излечим?»

Примечание. Несколько респондентов поместили в комментариях: ответ на вопрос зависит от того, имеется ли у пациентов цирроз печени или нет.

сумма ответов составила 104%. Шесть из 10 (61%; $n=43$) респондентов ответили, что эффективность терапии составляет 95–100%, что соответствует данным клинических исследований и реальной клинической практики для всех без-ИФН-режимов, зарегистрированных в России [11]. Еще 21% ($n=15$) оценили эффективность существующих схем в 80–95%. Около 1/2 респондентов считают, что эффективность схем ПВТ < 60%. Неверные представления врачей об эффективности ПВТ могут быть препятствием назначения своевременной и потенциально высокоэффективной терапии.

На вопрос 12 о генотипе ВГС ответили 70 человек. Данный вопрос подразумевал множественный выбор вариантов ответа (рис. 13). Значительная часть врачей (79%; $n=55$) считают, что определять генотип ВГС необходимо для выбора схемы лечения, 36% ($n=25$) – для определения прогноза заболевания, 21% ($n=15$) – для эпидемиологического мониторинга, 9% ($n=6$) опрошенных ответили, что определять генотип не нужно. В целом ответы на данный вопрос соответствовали ожиданиям. В настоящий момент существуют эффективные пангенотипные схемы терапии, которые позволяют лечить пациентов вне зависимости от генотипа ВГС, однако их применение в России может быть ограничено назначением преимущественно определенным категориям пациентов (по клиническим показаниям). Интересен тот факт, что ответ 9% врачей соответствует рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, согласно которым использование современных пангенотипных схем позволяет проводить терапию только при наличии у пациента вирусемии. В нашей стране, согласно клиническим рекомендациям, генотипирование является обязательным, поскольку наряду с пангенотипными используются режимы, показанные для лечения только 1 и 4-го генотипов.

Заключение

Последние достижения в области медицины привели к революционным переменам в области терапии ВГС-инфекции. К сожалению, в Челябинской области и РФ в целом лечение ВГС-инфекции в настоящее время получают небольшое число пациентов. Одной из причин этого является и недостаточная диагностика, которая в контексте нашего исследования может быть тесно связана с недостаточной осведомленностью врачей первичного контакта в вопросах скрининга ВГС-инфекции. Этот факт свидетельствует о необходимости повышения образованности врачей в вопросах диагностики

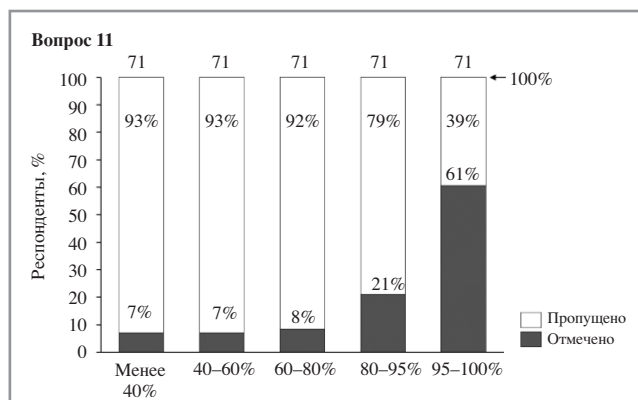


Рис. 12. Ответы на вопрос «Если да, то какова эффективность современных схем противовирусной терапии?»



Рис. 13. Ответы на вопрос «Для чего нужно определять генотип ВГС?»

Бостонская консультативная группа: путь к ликвидации ВГС-инфекции [29]

	Осведомленность о заболевании	Скрининг	Связь со здравоохранением	Связь с врачом	Доступ к лечению
Представители системы здравоохранения	- Образовательные программы для персонала и пациентов - Образовательные программы для людей без установленного диагноза	- Электронная запись - Скрининг «беби-бумеров» и других групп риска - Обучение неспециалистов алгоритму скрининга - Совмещение тестирования на ВИЧ и ВГС	- Использование навигаторов для пациентов - Направление пациентов во вспомогательные медицинские центры (например, службы психологической поддержки) и предоставление информации о центрах реабилитации - Включение лиц, отбывших наказание, связанное с лишением свободы, в программы здравоохранения	- Лечение специалистом - Лечение группой специалистов - Телемедицинское сопровождение - Привлечение иного медицинского персонала	- Партнерство с производителями для получения скидок - Включение пациентов в план системы здравоохранения или программы поддержки пациентов
Частный сектор	- Спонсорство образовательных программ неспециалистов - Государственно-частные партнерства - Платная реклама, услуги СМИ	- Промоция тестирования - Разработка единого теста - Скрининговый тест в розничной продаже	Гранты для навигации пациентов	Финансирование тренингов медперсонала, не являющегося специалистами	- Доступ к препаратам по программе помощи пациентам - Талоны для пациентов - Ослабление ограничений для пациентов
Государство	- Финансирование образовательных программ - Спонсорство программ для неспециалистов	- Обязательный скрининг для некоторых групп населения - Рекомендация тестирования	- Финансирование навигации пациентов - Формирование и распространение информационных буклетов о центрах реабилитации	- Продвижение вовлечения медицинского персонала - Продвижение использования ресурсов телемедицины	Увеличение финансирования для увеличения доступности препаратов
Некоммерческие организации	Кампании защиты прав пациентов	Партнерство с организациями, занимающимися ВИЧ, для скрининга обеих инфекций одновременно	Возмещение транспортных расходов	Обеспечение тренингов неспециалистов	Включение пациентов в план системы здравоохранения или программы поддержки пациентов

и ведения пациентов с ВГС согласно клиническим рекомендациям, включая вопросы скрининга ВГС-инфекции у пациентов с хроническими соматическими заболеваниями в рамках первичного обследования [28] и внепеченочных проявлений ВГС-инфекции. Другим важным, на наш взгляд, направлением совершенствования каскада оказания медицин-

ской помощи больным с ВГС-инфекцией является междисциплинарное взаимодействие между врачами разных специальностей, в том числе терапевтических, чему уделено отдельное внимание в Бостонской стратегии (см. таблицу). С этой целью считаем целесообразным включение вопросов скрининга на наличие ВГС-инфекции в клинические реко-

мендации отдельных хронических неинфекционных заболеваний в рамках первичного обследования.

Ограничения исследования

Представленная работа является собственным одномерным сплошным открытым исследованием и имеет ограничения, свойственные всем опросам. Исследование проведено среди врачей Челябинска и Челябинской области, что следует учитывать при изучении интерпретации данных и ограниченности применения суждений ко всей популяции врачей-терапевтов и врачей общей практики РФ. В то же время

авторам не известно о других подобных работах по аналогичной тематике, проведенных на территории РФ, так же как и о наличии каких-то особенностей уровня знаний о гепатите С среди врачей Челябинска и Челябинской области.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Анализ данных опросников и подготовка публикации выполнены при поддержке компании ООО «Гилеад Сайенсиз Рашиа».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- ВОЗ. Гепатит С. [WHO. Hepatitis C (In Russ.)] <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
- Gardenier D, Olson MC. Hepatitis C in 2019: Are We There Yet? *J Nurse Pract.* 2019;15(6):415-9. doi: 10.1016/j.nurpra.2018.12.009
- The Viral Hepatitis Prevention Board. *Viral Hepatitis.* 2011;19(1). https://www.vhpb.org/files/html/Meetings_and_publications/Viral_Hepatitis_Newsletters/vhv19n2.pdf
- Пименов Н.Н., Вдовин А.В., Комарова С.В. и др. Актуальность и перспективы внедрения в России единого федерального регистра больных вирусными гепатитами В и С. *Терапевтический архив.* 2013;85(11):4-9 [Pimenov NN, Vdovin AV, Komarova SV, et al. The relevance and prospects of introducing a uniform federal register of patients with viral hepatitis B and C in Russia. *Therapeutic Archive.* 2013;85(11):4-9 (In Russ.)].
- ИПРСУ. Долгие проводы. Результаты мониторинга закупок препаратов для лечения гепатита С в России в 2017 году. Санкт-Петербург: Коалиция по готовности к лечению, 2018 [ИПРСУ. Long farewell. Results of monitoring the procurement of drugs for the treatment of hepatitis C in Russia in 2017. St Petersburg: Treatment Preparedness Coalition, 2018 (In Russ.)]
- Thrift AP, El-Serag HB, Kanwal F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(2):122-32. doi: 10.1038/nrgastro.2016.176
- Cacoub P, Comarmond C, Domont F, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis.* 2016;3(1):3-14. doi: 10.1177/2049936115585942
- Ferri C, Ramos-Casals M, Zignego AL, et al., ISG-EHCV coauthors. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev.* 2016;15(12):114-60. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.006
- Санитарно-эпидемиологические правила. СП 3.1.3112-13. Профилактика вирусного гепатита С. 2014 [Sanitary and epidemiological rules. SP 3.1.3112-13. *Prevention of viral hepatitis C.* 2014 (In Russ.)].
- Министерство здравоохранения РФ. Клинические рекомендации. Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) у взрослых. 2016 [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. *Chronic viral hepatitis C (HVHS) in adults.* 2016 (In Russ.)].
- European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018;69(2):461-511. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026
- The Boston Consulting Group. Road to elimination: barriers and best practices in hepatitis C management. 2017.
- McGowan CE, Monis A, Bacon BR, et al. Fried. A global view of hepatitis C: physician knowledge, opinions, and perceived barriers to care. *Hepatology.* 2013;57(4):1325-32. doi: 10.1002/hep.26246
- Shiffman ML, Stewart CA, Hofmann CM, et al. Chronic Infection with Hepatitis C Virus in Patients with Elevated or Persistently Normal Serum Alanine Aminotransferase Levels: Comparison of Hepatic Histology and Response to Interferon Therapy. *J Infect Dis.* 2000;182(6):1595-601.
- Inglesby TV, Rai R, Astemborski J, et al. A prospective, community-based evaluation of liver enzymes in individuals with hepatitis C after drug use. *Hepatology.* 1999;29(2):590-6.
- ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Челябинской области». Анализ динамики наркомании, хронического алкоголизма и алкогольных психозов по показателям социально-гигиенического мониторинга в Челябинской области за 2014 г. 2014 [Federal Budgetary Healthcare Institution "Center for Hygiene and Epidemiology in Chelyabinsk Oblast". Analysis of the dynamics of drug addiction, chronic alcoholism and alcoholic psychoses by indicators of social and hygienic monitoring in Chelyabinsk Oblast' for 2014. 2014 (In Russ.)].
- Sturm D, Gurevitz SL, Davidson C, et al. Bane of Baby Boomers. *Clin Rev.* 2014;24(11):24-32.
- Southern WN, Drainoni ML, Smith BD, et al. Physician nonadherence with a hepatitis C screening program. *Qual Manag Health Care.* 2014;23(1):1-9. doi: 10.1097/QMH.0000000000000007
- Министерство здравоохранения Челябинской области. О маршрутизации взрослых пациентов с парентеральными вирусными гепатитами в Челябинской области. 2016 [Ministry of Health of Chelyabinsk Oblast'. On routing of adult patients with parenteral viral hepatitis in Chelyabinsk Oblast'. 2016 (In Russ.)].
- Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci.* 2006;3(2):47-52.
- The International Liver Congress 2018 Abstract Book – EASL – The Home of Hepatology. European Association for the Study of the Liver. <https://easl.eu/publication/the-international-liver-congress-2018-abstract-book/>
- Hepatitis C. Questions and Answers. CDC. <https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/cfaq.htm>
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году. 2018 [Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2017. 2018 (In Russ.)].
- Axley P, Ahmed Z, Ravi S, Singal AK. Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma: A Narrative Review. *J Clin Transl Hepatol.* 2018;6(1):79-84. doi: 10.14218/JCTH.2017.00067
- Mahale P, Sturgis EM, Tweardy DJ, et al. Torres. Association Between Hepatitis C Virus and Head and Neck Cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(8):djw035. doi: 10.1093/jnci/djw035
- Adinolfi LE, Nevola R, Rinaldi L, et al. Chronic Hepatitis C Virus Infection and Depression. *Clin Liver Dis.* 2017;21(3):517-34. doi: 10.1016/j.cld.2017.03.007
- Drazilova S, Gazda J, Janicko M, Jarcuska P. Chronic Hepatitis C Association with Diabetes Mellitus and Cardiovascular Risk in the Era of DAA Therapy. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018:6150861. doi: 10.1155/2018/6150861
- Mitchell AE, Colvin HM, Palmer Beasley R. Institute of Medicine recommendations for the prevention and control of hepatitis B and C. *Hepatology.* 2010;51(3):729-33. doi: 10.1002/hep.23561
- Hepatitis C: Common, Deadly, and Curable. <https://www.bcg.com/publications/2017/health-care-payers-providers-hepatitis-c-common-deadly-curable.aspx>

Поступила 10.03.2020

Коклюш в разные периоды беременности

О.П. Попова¹, С.В. Сметанина², Н.А. Антипят², Н.Р. Ревазян², Т.А. Скирда³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФБУН «Московский научно-исследовательский институт микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Резюме

Цель. Изучить особенности клинического течения, диагностики коклюша у беременных женщин.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 25 беременных, больных коклюшем. В возрастной структуре преобладали пациентки от 26 до 35 лет, составившие 64%. На момент госпитализации у 2 (8%) больных сроки беременности соответствовали I триместру, 7 (28%) – II, 9 (36%) – III. У 7 (28%) пациентов диагноз коклюша установлен в периоде родоразрешения. Для верификации коклюша использованы следующие методы: бактериологический, полимеразная цепная реакция (ПЦР) и серологический (иммуноферментный анализ – ИФА).

Результаты и обсуждение. Клинический анализ показал, что больные коклюшем беременные женщины поступали в стационар преимущественно на поздних сроках болезни (на 4–5-й неделе в 68,6% случаев). Коклюшная инфекция во всех случаях протекала типично: в среднетяжелой форме – у 96%, легкой – у 4%. У 64% больных коклюшу сопутствовали другие респираторные заболевания, которые являлись основной причиной развития бронхитов. Применение метода ИФА позволило подтвердить клинический диагноз у 91,7% пациенток.

Заключение. Для течения коклюша у беременных женщин характерен типичный симптомокомплекс. Для улучшения верификации диагноза целесообразно применение современных лабораторных тестов (ПЦР, ИФА).

Ключевые слова: коклюш, кашель, беременные женщины, бронхит, диагностика.

Для цитирования: Попова О.П., Сметанина С.В., Антипят Н.А. и др. Коклюш в разные периоды беременности. Терапевтический архив. 2020; 92 (11): 13–16. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000417

Whooping cough in different periods of pregnancy

O.P. Popova¹, S.V. Smetanina², N.A. Antipyat², N.R. Revazyan², T.A. Skirda³

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Infectious Clinical Hospital №1, Moscow, Russia;

³Gabrichesky Moscow Research Institute of Microbiology and Epidemiology, Moscow, Russia

Aim. To study the clinical course, diagnosis of pertussis in pregnant women.

Materials and methods. Under observation were 25 pregnant women with whooping cough. The age structure was dominated by patients from 6 to 35 years old, amounting to 64%. At the time of hospitalization in 2 (8%) patients the gestation period corresponded to the first trimester, in 7 (28%) – II, in 9 (36%) – III. In 7 (28%) patients, the diagnosis of whooping cough was made during childbirth. The following methods were used to verify pertussis: bacteriological, PCR and serological (ELISA).

Results and discussion. Clinical analysis showed that pregnant women with pertussis who came to the hospital were admitted to hospital mainly in the late stages of the disease (at 4–5 week in 68.6% of cases). Pertussis infection in all cases was typical: in moderate form – 96%, mild – at 4%. In 64% of patients, whooping cough accompanied by other respiratory diseases, which were the main cause of development of bronchitis. The use of ELISA allowed to confirm the clinical diagnosis in 91.7% of patients.

Conclusion. The course of whooping cough in pregnant women is characterized by a typical symptom complex. To improve the verification of the diagnosis, it is advisable to use modern laboratory tests (PCR, ELISA).

Key words: whooping cough, cough, pregnant women, bronchitis, diagnosis.

For citation: Popova O.P., Smetanina S.V., Antipyat N.A., et al. Whooping cough in different periods of pregnancy. Therapeutic Archive. 2020; 92 (11): 13–16. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000417

ИФА – иммуноферментный анализ
ПЦР – полимеразная цепная реакция

РС – респираторно-синцитиальный
Ig – иммуноглобулин

Коклюш не теряет свою высокую значимость в инфектологии. Актуальность этой инфекции определяется сохранением периодических подъемов заболеваемости с активным вовлечением в эпидемический процесс как детей всех возрастных групп, так и взрослых [1–4]. 2018 г. характеризовался очередной неблагоприятной эпидемиологической ситуацией как в целом по России, так и в Москве. Показатель заболеваемости по Российской Федерации вырос до 7,1 на 100 тыс. населения против 3,59 на 100 тыс. населения в 2017 г., в Москве – до 16,1 на 100 тыс. населения против 8,27 на 100 тыс. населения (см. рисунок). При этом обращает на себя внимание тот факт, что заболеваемость у взрослых в 2018 г. в Москве увеличилась в 2,2 раза (до 1,46 на 100 тыс. населения против 0,65 на 100 тыс. населения в 2017 г.). Не-

обходимо особенно отметить, что эти официальные статистические данные не соответствуют истинным. Как показывают многолетние наблюдения собственные, а также других исследователей, именно взрослые достаточно часто (в 28,4–35% случаев) являются источниками инфекции для детей [5–11]. Вместе с тем принято считать, что вероятность заболевания этой инфекцией среди них, особенно у привитых, очень низкая. Причиной гиподиагностики коклюшной инфекции у взрослых наряду с отсутствием настороженности является преобладание легких и атипичных форм болезни [12–15]. Неблагоприятный факт – вовлечение в эпидемический процесс беременных женщин, у которых в силу сниженной иммунологической реактивности восприимчивость к различным инфекционным заболеваниям высока. На сего-

дняшний день публикации, посвященные коклюшу у взрослых, единичные, а исследования, посвященные особенностям течения коклюша у беременных, отсутствуют [16].

Цель исследования – изучение клинических особенностей, диагностики коклюша у беременных.

Материалы и методы

Нами наблюдались 25 беременных, больных коклюшем, находящихся на стационарном лечении в ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы в 2014–2018 гг.

Возрастная структура представлена следующим образом: больных от 18 до 25 лет – 3 (12%), 26–35 лет – 6 (64%), 36–45 лет – 6 (24%). На момент госпитализации у 2 (8%) больных сроки беременности соответствовали I триместру, 7 (28%) – II, 9 (36%) – III. У 7 (28%) пациенток диагноз коклюша установлен в периоде родоразрешения.

Для верификации коклюша применяли бактериологический и метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), которые проводились в лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (руководитель лаборатории О.Ю. Борисова).

Наряду с этим клинический диагноз подтвержден серологическим методом (иммуноферментный анализ – ИФА), с использованием тест-системы «Ridascreen/Bordetellapertussis» (R-biofarm AMG, Германия), позволяющей выявить антитела различных классов (иммуноглобулины – IgM, IgG, IgA) к коклюшному токсину и филаментозному гемагглютиниру. Пороговый уровень для антител класса IgM составлял 17 Ед/мл, IgG – 18 Ед/мл, IgA – 26 Ед/мл. Исследования проводились в лаборатории эпидемиологии коклюшных инфекций ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (руководитель лаборатории д.б.н. С.Ю. Комбарова).

С целью изучения этиологии вирусных инфекций проведено исследование слизи из носоглотки методом реакции иммунофлюоресценции на базе лаборатории иммунофлюоресценции ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России.

Для верификации микоплазменной и хламидийной инфекций использован серологический метод (ИФА) на базе лаборатории ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1».

Статистическая обработка данных. Для определения статистической достоверности полученных результатов использованы t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна–Уитни.

Результаты

При анализе особенностей течения коклюша у беременных установлено, что течение коклюша как моноинфекции наблюдалось у 13 (52,0±10,0%) больных, а у 12 (48,0±9,6%) отмечалось сочетанное течение с различными респираторными заболеваниями. Единичными отмечены ассоциации коклюша с респираторно-синцитиальной – РС-вирусной ин-

фекцией, с РС-вирусной и аденовирусной, с РС-вирусной в сочетании с парагриппом, микоплазменной, микоплазменной в сочетании с хламидийной. У 5 пациенток коклюшной инфекции сопутствовали грипп, у 2 – парагрипп. Преимущественно среди госпитализированных больных коклюшем беременных в обеих группах регистрировались среднетяжелые формы болезни, составившие в целом 96,0±4,3%. Легкая форма инфекции наблюдалась лишь у 1 пациентки, у которой коклюш протекал как моноинфекция.

С целью изучения особенностей коклюша у беременных женщин тщательный анализ симптомокомплекса провели в группе больных коклюшем без ассоциации с другими респираторными заболеваниями. При оценке характера течения продромального периода установлено, что для всех больных характерно подострое начало болезни без нарушения самочувствия. У 83,6±7,4% температура тела была нормальной, у 16,5±7,4% отмечалось повышение до субфебрильных цифр. Катаральный синдром наблюдался лишь у 7,5±5,3%, у 92,5±5,3% – отсутствовал. С начала заболевания у большинства, 80,1±8,0% больных, отмечался редкий сухой кашель, у 19,9±8,0% – влажного характера. По продолжительности продромального периода больные распределились следующим образом: до 7–9 дней – 20,6±8,1%, 10–12 дней – 46,7±10,0%, 13–14 дней – 32,7±4,4%. Следовательно, для беременных, больных коклюшем, характерен достаточно продолжительный продромальный период.

Период спазматического кашля характеризовался наличием приступообразного кашля, сопровождавшегося гиперемией лица у 41,7±9,9% больных, репризами – у 48,2±10,0%, рвотой – у 16,4±7,4%. Характерная для коклюша концентрация приступов кашля преимущественно в ночное время среди беременных, больных этой инфекцией, наблюдалась значительно реже, чем у детей, – лишь у 27,4±8,9% больных. Усиление приступов кашля после физической, эмоциональной нагрузки отмечали 45,0±9,9% беременных. У 20,0±9,9% возникновение приступов кашля наблюдалось при входе и выходе из помещения, в транспорте. Характерные симптомы для коклюша у беременных женщин: мышечные боли в области грудной клетки (у 12,8±9,9%), а также непроизвольное мочеиспускание во время приступов кашля (у 16,3±9,9%). При объективном осмотре у 4,5±4,1,9% пациенток обращала на себя внимание одутловатость лица. Аускультативная картина свидетельствовала о наличии явлений вздутия легких у 28,0±4,1,9%, хрипы различного характера выслушивались при наличии бронхита.

При гематологическом исследовании свойственное для коклюша повышение количества лейкоцитов наблюдалось у 1 пациентки, а умеренный лимфоцитоз отмечался у 5,8±4,1,9% больных.

Несмотря на типичное течение заболевания, больные преимущественно госпитализировались в стационар на поздних сроках болезни: 34,3±9,5% – на 5-й неделе, 34,3±9,5% – на 4-й, 21,9±8,3% – на 3-й, лишь 9,4±5,85% – на 2-й. В практике врачей имела место недостаточная настороженность в отношении коклюша. Об этом свидетельствовали диагнозы при направлении пациенток. Так, 44,0±9,9% больных направлены с диагнозом: бронхит, трахеобронхит, 28,0±9,0% – острая респираторная вирусная инфекция, ларинготрахеит, 8,0±5,4% – внебольничная пневмония; 20,0±8,0% женщин госпитализи-

Сведения об авторах:

Сметанина Светлана Васильевна – к.м.н., глав. врач ГБУЗ ИКБ №1.

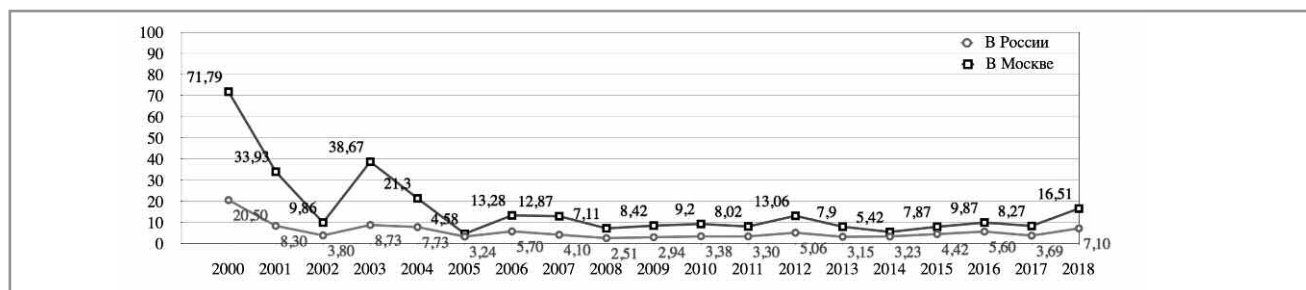
Антип Наталья Александровна – зам. глав. врача ГБУЗ ИКБ №1.

Ревазян Наира Рубеновна – врач-инфекционист 6-го акушерского отделения ГБУЗ ИКБ №1.

Скирда Татьяна Александровна – к.м.н., вед. науч. сотр. лаб. эпидемиологии коклюшных инфекций ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского». ORCID: 0000-0003-4140-1014

Контактная информация:

Попова Ольга Петровна – д.м.н., проф. каф. детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: doctorpopova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1772-5978



Динамика заболеваемости коклюшем в России и Москве.

рованы с направляющим диагнозом – коклюш. При этом тщательный анализ эпидемиологического анамнеза позволил выявить контакты с больными коклюшем детьми у $25,0 \pm 8,7\%$ пациенток, с длительно кашляющими взрослыми – у $5,0 \pm 4,4\%$.

Клиническим примером может служить история болезни С., 36 лет, которая находилась в ИКБ №1 с 23.08.17 по 29.08.17 с диагнозом: коклюш, среднетяжелая форма. Беременность 25–26 нед. Из анамнеза известно, что заболела 23.07.17, когда появился кашель на фоне нормальной температуры, с приобретением приступообразного характера через 8–9 дней. Принимала спирамицин, амоксицилина тригидрат с клавулановой кислотой, противокашлевые растительные сборы, но без эффекта. Сохранялся кашель приступообразного характера, с чувством нехватки воздуха, репризами и днем, и ночью. Консультирована ЛОР-врачом, патологии не выявлено. При обследовании функции внешнего дыхания показатели нормальные. Результат исследования на коклюш методом ПЦР от 20.08.17 отрицательный, методом ИФА – в анализе крови выявлены антитела класса IgG. В связи с ухудшением самочувствия на фоне сохранения кашля, сопровождавшегося повторной рвотой, вызвана скорая медицинская помощь, с диагнозом острой респираторной вирусной инфекции доставлена в ИКБ №1. Состояние при поступлении средней тяжести. Жалобы на общую слабость, нарушение сна из-за частых приступов кашля с репризами, повторной рвотой. Катаральные явления не выявлены. В легких хрипов нет. Учитывая характер кашля, заподозрена коклюшная инфекция. При обследовании методом ИФА 24.08.17 выявлены IgM – 2,5, IgG – 42, IgA – 60 ЕД/мл, что позволило подтвердить клинический диагноз. Данные общего анализа крови в динамике: от 23.08.17 – гемоглобин 128 г/л, лейкоциты 18,3 тыс., палочкоядерные 13%, сегментоядерные 61,0%, лимфоциты 14%, моноциты 8,0%, эозинофилы 3,4%, СОЭ 33; от 29.08.17 – гемоглобин 117 г/л, лейкоциты 17,6 тыс., палочкоядерные 1%, сегментоядерные 71,0%, лимфоциты 21%, моноциты 4,0%, эозинофилы 2%, СОЭ 14. Проведено лечение: цефтриаксон внутримышечно, феназепам, микстура от кашля с калия иодидом и эуфиллином. Выписана домой с клиническим улучшением в удовлетворительном состоянии.

Приведенная история болезни демонстрирует позднюю диагностику типичной формы коклюша у беременной женщины.

Результаты наших исследований показали, что при течении коклюша и как микст-инфекции сохранялся типичный симптомокомплекс, с циклическостью болезни, свойственной для этой инфекции. Вместе с тем проблема микст-инфекций является одной из наиболее актуальных, клинически значимых аспектов в проблеме коклюша. С одной стороны, как фактора, определяющего гиподиагностику коклюша, с другой – причины, способствующей развитию бронхолегочных осложнений. Именно при ассоциации коклюша с другими инфекциями бронхолегочные осложнения развивались чаще. Бронхиты диагностированы у 5 ($38,5 \pm 13,5\%$) больных при

различных вариантах микст-инфекций, у 2 ($16,7 \pm 10,8\%$) – при течении коклюша как моноинфекции. Преобладающим этиологическим фактором в группе больных с микст-инфекциями, осложненными бронхитами, отмечен грипп – у 3 пациентов, единичными отмечены ассоциации коклюша с РС-вирусом и парагриппом.

В целом необходимо отметить, что при наложении респираторных инфекций клиническая картина коклюша, сохраняя типичные черты, дополнялась симптомами, свойственными для сопутствующей инфекции. Вместе с тем практический опыт показывает, что, несмотря на это, диагнозы устанавливались несвоевременно.

Клиническим примером может служить история болезни больной С., 30 лет, которая находилась в ИКБ №1 на стационарном лечении с 3.10.15 по 16.10.15 с диагнозом: коклюш, среднетяжелая форма; ветряная оспа, среднетяжелая форма; парагрипп; острый бронхит. Беременность 30 нед. Из анамнеза известно, что заболела 11.09.15, когда появился насморк, боли при глотании, с 16.09.15 присоединился сухой кашель, температура 37°C . Обратилась к гинекологу, направлена в один из стационаров г. Москвы, где диагностирован парагрипп. 22.09.15 с тенденцией к учащению кашля выписана на амбулаторное долечивание. С 23.09.15 отмечается приступообразный характер кашля, с отделением вязкой мокроты, репризами. С 28.09.15 приступы кашля периодически сопровождалась рвотой, мышечными болями в области грудной клетки и непроизвольным мочеиспусканием во время приступов. 2.10.15 появились единичные элементы сыпи на груди, которые 3.10.15 быстро распространились по всему телу, на конечности, температура тела повысилась до $37,8^\circ\text{C}$. Вызвана скорая медицинская помощь, больная доставлена в ИКБ №1 с диагнозом: ветряная оспа; трахеобронхит. Состояние при поступлении расценено как средней тяжести. Не лихорадит. Кашель малопродуктивный, приступообразный, до 15–18 раз в сутки, со рвотой, репризами. На коже – обильные везикулезные высыпания, а также везикулы выявлены на слизистых неба, небных дужек и щек. В легких жесткое дыхание, сухие рассеянные хрипы. Консультирована инфекционистом, диагноз: коклюш, среднетяжелая форма; ветряная оспа, среднетяжелая форма; бронхит.

При обследовании общий анализ крови от 13.10.15: гемоглобин 114 г/л, эритроциты 3,7, тромбоциты 110, лейкоциты 6,4 тыс., нейтрофилы 75,5%, лимфоциты 13,8%, моноциты 8,4%, эозинофилы 1,2%, базофилы 1,1%, СОЭ 56 мм/ч. Результат обследования на коклюш методом ПЦР от 14.10.15 отрицательный, ИФА от 12.10.15: выявлены IgM – 24 ЕД/мл, IgG – 130 ЕД/мл, IgA – не выявлены.

Проведено лечение: нормальный человеческий Ig внутривенно, азитромицин, бутамират цитрат, полоскание зева настоем трав. С клиническим улучшением пациентка выписана домой.

Представленная история болезни убедительно демонстрирует сохранение типичной картины коклюша при тече-

нии как микст-инфекции: в сочетании с парагриппом на ранней стадии, с наслоем ветряной оспы – в последующем.

У всех больных коклюшем беременных женщин в наших наблюдениях клинический диагноз подтвержден лабораторными методами. При бактериологическом обследовании 2 больных у 1 пациентки результат отрицательный, у 1 – положительный. Метод ПЦР позволил верифицировать коклюш у 2 больных из 7 обследованных. При серологическом исследовании 24 пациенток у 22 (91,7±5,6%) выявлены антитела к антигенам коклюшного микроба выше порогового уровня, что позволило подтвердить клинический диагноз и на поздних сроках болезни. При этом отмечены преимущественные ассоциации изотипов IgG и IgA – у 16 (72,7±9,5%). Только IgM, IgM в сочетании с IgG наблюдались в единичных случаях, а только IgG – у 4 (18,2±8,2%). Следовательно, при обследовании методом ИФА больных коклюшем беременных женщин целесообразно проводить качественную и количественную оценку продукции Ig классов M, G, A.

Обсуждение

Коклюш является актуальной проблемой и для взрослых. Особую группу риска, безусловно, составляют беременные женщины. Мировой опыт борьбы с заболеваемостью коклюшем убедительно доказал, что специфическая профилактика коклюша является достаточно эффективным средством борьбы с этой инфекцией только при условии проведения иммунизации в полном объеме в соответствии с требованиями Всемирной организации здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Тимченко В.Н., Бабаченко И.В., Ценева Г.Я. Эволюция коклюшной инфекции. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005 [Timchenko VN, Babachenko IV, Tsenyova GYa. Evolution of a pertussis infection. Saint Petersburg: ELBI-SPb, 2005 (In Russ.)].
2. Попова О.П. Современные аспекты коклюша у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 [Popova OP. Modern aspects of whooping cough at children. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (In Russ.)].
3. Бабаченко И.В. Коклюш у детей. СПб.: Наука, 2014 [Babachenko IV. Whooping cough at children. Saint Petersburg: Nauka, 2014 (In Russ.)].
4. Федосеева В.М. Коклюш возвращается? Усовершенствование борьбы с забытой детской инфекцией. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 2:28-36 [Fedoseeva VM. Does whooping cough return? Improving the fight against forgotten childhood infection. *Pediatric Pharmacology*. 2012; 2:28-36 (In Russ.)].
5. Лапий Ф.И. Коклюш младенцев: возможные пути предотвращения. *Современная педиатрия*. 2012; 6:35-8 [Lapii FI. Babies' s whooping cough: possible ways to prevent. *Modern Pediatrics*. 2012; 6:35-8 (In Russ.)].
6. Надрага А.Б., Дыбас И.В. Клинико-эпидемиологические особенности течения коклюша у детей первого года жизни. *Здоровье ребенка*. 2013; 3:131-5 [Nadrage AB, Dibas IV. Clinical epidemiological features of pertussis at children in the first year of life. *Child health*. 2013; 3:131-5 (In Russ.)].
7. Йозефович О.В., Харит С.М., Каплина С.П. и др. Распространенность коклюша у длительно кашляющих детей 6–17 лет, привитых в раннем возрасте АКДС-вакциной. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012; 5:56-9 [Yozefovich OV, Harith SM, Kaplina SP, et al. The prevalence of pertussis in long-coughing children 6–17 years old, vaccinated at an early age with the DTP vaccine. *Epidemiology and vaccine prevention*. 2012; 5:56-9 (In Russ.)].
8. Тимченко В.Н. Коклюш – неуправляемая инфекция. *Вопр. современной педиатрии*. 2014; 2678-82 [Timchenko VN. Whooping cough – uncontrollable infection. *Questions of modern pediatrics*. 2014; 2678-82 (In Russ.)].
9. Миндлина А.Я., Полибин Р.В. О необходимости совершенствования тактики иммунопрофилактики коклюша. *Пульмонология*. 2016; 26(5):560-9 [Mindlina AY, Polibin RV. About the need to improve

the tactics of whooping cough immunoprophylaxis. *Pulmonology*. 2016; 26(5):560-9 (In Russ.)].

В настоящее время в разных странах проводится вакцинация беременных (США, Австралия, Германия, Италия, Швейцария, Израиль). Согласно мнению многих исследователей, тактика вакцинации беременных предусматривает и создание пассивного иммунитета у новорожденных, учитывая тяжелое течение коклюша и высокую летальность при этой инфекции у детей первых месяцев жизни. Принимая во внимание нестабильную эпидемиологическую ситуацию в Российской Федерации, когда коклюш, согласно мнению большинства специалистов, становится неуправляемой инфекцией, несмотря на вакцинопрофилактику, необходимо обсуждение совершенствования календаря профилактических прививок.

Заключение

Для коклюша у беременных пациенток характерен типичный симптомокомплекс с преимущественной регистрацией среднетяжелых форм. Имеет место частое сочетание с различными респираторными заболеваниями, являющимися причиной развития бронхолегочных осложнений. В практике врачей наблюдается несвоевременная диагностика этой инфекции. Для повышения верификации диагноза коклюша необходимо использование современных эффективных лабораторных тестов – молекулярно-генетического и серологического (ИФА). Основным методом диагностики коклюша у беременных женщин на поздних сроках болезни является метод ИФА.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

10. Краснов В.В., Ильяненок К.Ф., Павлович Л.Р., Кузмичева М.В. Коклюш у детей первого года жизни. *Детские инфекции*. 2018; 1(1):12-7 [Krasnov VV, Ilyanenko KF, Pavlovich LR, Kuzmicheva MV. Whooping cough at children of the first year of life. *Children's infections*. 2018; 1(1):12-7 (In Russ.)].
11. Озеретковский Н.А., Снегирева И.И., Затолочина К.Э. Вакцинация и беременность. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012; 5(66):49-55 [Ozeretkovskiy NA, Snegiryova II, Zatolochina KE. Vaccination and pregnancy. *Epidemiology and Vaccination*. 2012; 5(66):49-55 (In Russ.)].
12. Scoff TN, Kenyon C, Cocoros N, et al. Sources of infant pertussis infection in the United States. *Pediatrics*. 2015; 136:635-41. doi: 10.1542/peds.2015-1120
13. Семенова Л.В., Романенко В.В., Скоронова Т.В. Мониторинг иммуноструктуры детского населения к коклюшу в Свердловской области. *Инфекция и иммунитет*. 2012; 253 [Semenova LV, Romanenko VV, Skoronova TV. Monitoring the immunity of the child population to whooping cough in the Sverdlovsk region. *Infection and Immunity*. 2012; 253 (In Russ.)].
14. Дружинина Т.А. Эпидемиология коклюша в Ярославской области на современном этапе. *Инфекционные болезни*. 2010; Прил.: 100 [Druzhinina TA. Epidemiology of whooping cough in the Yaroslavl region at the present stage. *Infectious diseases*. 2010; Suppl.: 100 (In Russ.)].
15. Зайцев Е.М. Эпидемический процесс и вакцинопрофилактика коклюша. *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2013; 3:103 [Zaitsev EM. Epidemic process and vaccination of whooping cough. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2013; 3:103 (In Russ.)].
16. Попова О.П., Петрова М.С., Борисова О.Ю. и др. Клинические особенности коклюша у взрослых. *Терапевтический архив*. 2014; 86(11):84-7 [Popova OP, Petrova MS, Borisova OY, et al. Clinical features of whooping cough in adults. *Therapeutic Archive*. 2014; 86(11):84-7 (In Russ.)].

Поступила 17.06.2019

Факторы риска раннего развития септического шока у больных тяжелым COVID-19

П.В. Глыбочко, В.В. Фомин, С.В. Моисеев, С.Н. Авдеев, А.Г. Яворовский, М.Ю. Бровко, К.Т. Умбетова, В.А. Алиев, Е.А. Буланова, И.Б. Бондаренко, О.С. Волкова, В.В. Гайнитдинова, Т.Ю. Гнеушева, К.В. Дубровин, В.А. Капустина, В.В. Краева, З.М. Мерзоева, Г.С. Нуралиева, П.В. Ногтев, В.В. Панасюк, М.Е. Политов, А.М. Попов, Е.Н. Попова, Н.А. Распопина, В.В. Роюк, Ю.Д. Сорокин, Н.В. Трушенко, Е.Ю. Халикова, Н.А. Царева, С.Ю. Чикина, Н.В. Чичкова, Л.А. Акулкина, Н.М. Буланов, Л.А. Ермолова, А.С. Зыкова, А.А. Китбальян, А.С. Моисеев, П.П. Потапов, Е.А. Тао, В.И. Шоломова, А.А. Шепалина, А.А. Яковлева

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Цель. Анализ факторов, ассоциированных с ранним развитием септического шока у больных с тяжелым течением COVID-19.

Материалы и методы. В исследование включены данные всех пациентов, проконсультированных до 1 мая 2020 г. на базе Федерального дистанционного консультативного центра анестезиологии и реаниматологии на базе ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Критерием септического шока считали снижение артериального давления, требовавшее введения вазопрессорных средств.

Результаты. В исследование включены 1078 пациентов, 611 (56,7%) мужчин и 467 (43,3%) женщин. Средний возраст составил $61,0 \pm 13,7$ года; 525 (48,7%) заявок на консультацию получены из стационаров Москвы, 159 (14,7%) – Московской области, 394 (36,5%) – лечебных учреждений в 58 регионах Российской Федерации. У 613 (56,9%) больных диагноз SARS-CoV-2-инфекции подтвержден с помощью полимеразной цепной реакции, а в остальных случаях установлен на основании клинической картины и результатов компьютерной томографии органов грудной клетки. Развитие септического шока отмечено у 214 (19,9%) из 1078 больных. В логистической регрессионной модели риск его развития у пациентов старше 50 лет выше, чем у больных более молодого возраста (отношение шансов 2,34; 95% доверительный интервал 1,53–3,67; $p < 0,0001$). У пациентов с более тяжелым течением SARS-CoV-2 отмечалось увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний в целом, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, сахарного диабета 2-го типа, частота злокачественных опухолей выше. Риск развития септического шока у пациентов с тремя и более сопутствующими заболеваниями оказался выше, чем у пациентов без сопутствующих болезней (отношение шансов 1,76; 95% доверительный интервал 1,76–2,70).

Заключение. Риск развития септического шока у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, вызванным SARS-CoV-2, выше у пациентов старше 50 лет, страдающих несколькими сопутствующими заболеваниями, хотя тяжелое течение заболевания возможно и у более молодых людей без какой-либо сопутствующей патологии.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, острый респираторный дистресс-синдром, септический шок.

Для цитирования: Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Факторы риска раннего развития септического шока у больных тяжелым COVID-19. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (11): 17–23. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000780

Risk factors for the early development of septic shock in patients with severe COVID-19

P.V. Glybochko, V.V. Fomin, S.V. Moiseev, S.N. Avdeev, A.G. Yavorovskiy, M.Yu. Brovko, K.T. Umbetova, V.A. Aliev, E.L. Bulanov, I.B. Bondarenko, O.S. Volkova, V.V. Gaynitdinova, T.Yu. Gneusheva, K.V. Dubrovin, V.A. Kapustina, V.V. Kraeva, Z.M. Merzhoeva, G.S. Nuralieva, P.V. Nogtev, V.V. Panasyuk, M.E. Politov, A.M. Popov, E.N. Popova, N.A. Raspopina, V.V. Royuk, Yu.D. Sorokin, N.V. Trushenko, E.Yu. Khalikova, N.A. Tsareva, S.Yu. Chikina, N.V. Chichkova, L.A. Akulkina, N.M. Bulanov, L.A. Ermolova, A.S. Zyкова, A.A. Kitbalyan, A.S. Moiseev, P.P. Potapov, E.A. Tao, V.I. Sholomova, A.A. Shchepalina, A.A. Yakovleva

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. In a retrospective study, we evaluated factors associated with the early development of septic shock in patients with severe COVID-19. **Materials and methods.** We collected medical records of the intensive care unit patients submitted by the local COVID-19 hospitals across Russia to the Federal Center for the Critical Care at the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Septic shock in critically ill patients requiring mechanical ventilation was defined as a need in vasopressors to maintain blood pressure.

Results. We studied 1078 patients with severe COVID-19 who were admitted to the intensive care units for respiratory support. There were 611 males and 467 females. The mean age was 61.0 ± 13.7 years. Five hundred twenty five medical records (48.7%) were received from the Moscow hospitals, 159 (14.7%) from the Moscow region, and 394 (36.5%) from the hospitals located in 58 regions of the Russian Federation. In 613 (56.9%) patients, diagnosis of SARS-CoV-2 infection was confirmed by PCR, and in the other cases it was established on the basis of the clinical picture and the results of the chest CT scan. Septic shock developed in 214 (19.9%) of 1078 patients. In the logistic regression model, the risk of septic shock in patients older than 50 years was higher than in patients of a younger age (OR 2.34; 95% CI 1.53–3.67; $p < 0.0001$). In patients with more severe SARS-CoV-2 infection, there was an increase in the prevalence of cardiovascular diseases, including coronary heart disease and atrial fibrillation, type 2 diabetes and malignant tumors. The risk of septic shock in patients with three or more concomitant diseases was higher than in patients without any concomitant chronic diseases (OR 1.76; 95% CI 1.76–2.70).

Conclusion. The risk of septic shock in patients with acute respiratory distress syndrome induced by SARS-CoV-2 is higher in patients older than 50 years with concomitant diseases, although a severe course of the disease is also possible in younger patients without any concomitant disorders.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, acute respiratory distress syndrome, septic shock.

For citation: Glybochko P.V., Fomin V.V., Moiseev S.V., et al. Risk factors for the early development of septic shock in patients with severe COVID-19. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (11): 17–23. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000780

АГ – артериальная гипертензия
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИЛ – интерлейкин
КТ – компьютерная томограмма

НВЛ – неинвазивная вентиляция легких
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ – отношение шансов
СД – сахарный диабет
ФП – фибрилляция предсердий
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

К июню 2020 г. число случаев инфекции, вызванной новым коронавирусом (SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), в мире превысило 6 млн человек, в России – 400 тыс. Истинное же число инфицированных по крайней мере в 1,5–2 раза превышает указанные

показатели, учитывая возможность бессимптомного или малосимптомного течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), ограниченную надежность любых используемых тестов и вариабельную частоту тестирования населения в разных странах мира.

По данным анализа более 70 тыс. случаев SARS-CoV-2-инфекции, зарегистрированных в Ухани, где началась пандемия COVID-19, почти у каждого 5-го инфицированного наблюдалось тяжелое или крайне тяжелое заболевание, характеризовавшееся развитием острой дыхательной недоста-

Сведения об авторах:

Глыбочко Петр Витальевич – акад. РАН, д.м.н., проф., ректор. ORCID: 0000-0002-5541-2251

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию. ORCID: 0000-0002-2682-4417

Авдеев Сергей Николаевич – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пульмонологии, гл. внештат. специалист-пульмонолог Минздрава России. ORCID: 0000-0002-5999-2150

Яворовский Андрей Георгиевич – д.м.н., ст. науч. сотр. по специальности «Анестезиология и реаниматология», зав. каф. анестезиологии и реаниматологии. ORCID: 0000-0001-5103-0304

Бровко Михаил Юрьевич – к.м.н., зам. глав. врача по медицинской части УКБ №3. ORCID: 0000-0003-0023-2701

Умбетова Карина Туракбаевна – д.м.н., проф., каф. инфекционных болезней. ORCID: 0000-0003-0902-9267

Алиев Владимир Анатольевич – к.м.н., ассистент каф. анестезиологии и реаниматологии. ORCID: 0000-0002-2089-7076

Буланова Екатерина Львовна – к.м.н., доц. каф. анестезиологии и реаниматологии. ORCID: 0000-0001-5043-6994

Бондаренко Инна Борисовна – к.м.н., ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0002-5536-9388

Волкова Ольга Сергеевна – к.м.н., дир. Клинического центра. ORCID: 0000-0002-4568-1298

Гайнитдинова Вилия Вилевна – д.м.н., проф. каф. пульмонологии. ORCID: 0000-0001-9928-926X

Гнеушева Татьяна Юрьевна – к.м.н., ассистент каф. пульмонологии. ORCID: 0000-0002-6757-8961

Дубровин Кирилл Викторович – к.м.н., ассистент каф. анестезиологии и реаниматологии. ORCID: 0000-0002-4677-0508

Капустина Валентина Андреевна – к.м.н., доц. каф. факультетской терапии №1. ORCID: 0000-0001-6512-1629

Краева Валентина Владимировна – к.м.н., ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0003-2141-6411

Мержоева Замира Магомедовна – к.м.н., ассистент каф. пульмонологии. ORCID: 0000-0002-3174-5000

Нуралиева Галия Сериковна – к.м.н., доц. каф. пульмонологии. ORCID: 0000-0002-4726-4906

Ногтев Павел Владимирович – к.м.н., ассистент каф. анестезиологии и реаниматологии. ORCID: 0000-0002-5553-0880

Панасюк Валерий Владленович – к.м.н., глав. врач УКБ №3, засл. врач РФ. ORCID: 0000-0003-2890-897X

Полизов Михаил Евгеньевич – к.м.н., доц. каф. анестезиологии и реаниматологии. ORCID: 0000-0003-0623-4927

Попов Александр Максимович – к.м.н., ассистент каф. анестезиологии и реаниматологии. ORCID: 0000-0001-6739-249X

Попова Елена Николаевна – д.м.н., каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0001-5164-4621

Распопина Наталья Автандиловна – д.м.н., проф. каф. пульмонологии. ORCID: 0000-0002-6546-6536

Роюк Валерий Валериевич – к.м.н., глав. врач УКБ №1, ассистент каф. общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко. ORCID: 0000-0002-4966-3767

Сорокин Юрий Дмитриевич – зав. отд.-нием реанимации №1 УКБ №3. ORCID: 0000-0002-0926-4833

Трушенко Наталья Владимировна – к.м.н., ассистент каф. пульмонологии. ORCID: 0000-0002-0685-4133

Халикова Елена Юрьевна – к.м.н., доц. каф. анестезиологии и реаниматологии. ORCID: 0000-0002-6931-1494

Царева Наталья Анатольевна – к.м.н., доц. каф. пульмонологии. ORCID: 0000-0002-5448-9222

Чикина Светлана Юрьевна – к.м.н., ассистент каф. пульмонологии. ORCID: 0000-0002-5536-9388

Чичкова Наталья Васильевна – д.м.н., проф. каф. факультетской терапии №1. ORCID: 0000-0002-6962-3260

Акулкина Лариса Анатольевна – ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0002-4307-8882

Буланов Николай Михайлович – к.м.н., ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0002-3989-2590

Ермолова Любовь Анатольевна – врач-стажер УКБ №3. ORCID: 0000-0002-0488-0469

Зыкова Анастасия Сергеевна – к.м.н., науч. сотр., научно-исследовательский отд. здоровьесберегающих технологий. ORCID: 0000-0002-7674-8643

Китбалян Арам Александрович – врач-стажер УКБ №3. ORCID: 0000-0003-0546-988X

Моисеев Алексей Сергеевич – врач-стажер УКБ №3. ORCID: 0000-0003-4390-4467

Потапов Павел Петрович – врач-стажер УКБ №3. ORCID: 0000-0003-4366-2832

Тао Екатерина Александровна – науч. сотр. научно-исследовательского отд. здоровьесберегающих технологий. ORCID: 0000-0002-0621-7054

Шоломова Виктория Игоревна – к.м.н., ассистент каф. ORCID: 0000-0002-8785-7968

Шепалина Анастасия Александровна – врач-стажер УКБ №3. ORCID: 0000-0002-1826-0519

Яковлева Александра Андреевна – врач-стажер УКБ №3. ORCID: 0000-0001-7295-4821

Контактная информация:

Моисеев Сергей Валентинович – д.м.н., проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел.: +7(499)248-53-33; e-mail: avt420034@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-7232-4640

точности, требовавшей респираторной поддержки, в том числе искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [1]. Причиной острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при COVID-19 считают цитопатическое вирусное поражение легочной паренхимы и «цитокиновый шторм», который характеризуется выбросом различных провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-18 [2–4]. Помимо быстрого ухудшения функции легких основные признаки синдрома выброса цитокинов включают в себя нарастание концентраций С-реактивного белка, которые нередко превышают 200–300 мг/л, и уровня ферритина, а также цитопении, коагулопатию, в частности увеличение содержания D-димера [4].

Результаты клинических исследований, которые проводились в Китае, а позднее в других странах, охваченных пандемией COVID-19, показали, что риск более тяжелого течения SARS-CoV-2-пневмонии выше у пациентов старшего возраста, особенно страдающих различными сопутствующими заболеваниями, прежде всего сердечно-сосудистыми [5–7]. Сходные данные получены и в нашем ретроспективном исследовании на основании анализа более 1 тыс. пациентов с SARS-CoV-2-пневмонией, которым потребовались респираторная поддержка и госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) лечебных учреждений Российской Федерации [8]. Более 90% этих пациентов в возрасте старше 40 лет, а у 70% имелись различные сопутствующие заболевания, в том числе артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий (ФП), инсульт в анамнезе и др.

У значительной части больных с тяжелым течением COVID-19 наблюдается картина сепсиса и септического шока. Например, D. Ren и соавт. выявили признаки сепсиса у 33% из 150 госпитализированных больных с SARS-CoV-2-инфекцией [9]. Необходимо отметить, что понятие «сепсис» у многих врачей ассоциируется с тяжелой бактериальной инфекцией, сопровождающейся стойкой высокой лихорадкой, увеличением лабораторных маркеров воспаления, бактериемией и плохо поддающейся лечению антибиотиками. В соответствии с новым определением, принятым в 2016 г. на международной конференции Sepsis-3, сепсис – это угрожающая жизни полиорганная недостаточность, вызванная нарушением ответа хозяина на инфекцию [10]. Для оценки полиорганной недостаточности используется шкала SOFA (Sepsis-related sequential organ failure assessment), основанная на анализе 6 показателей (индекс оксигенации, количество тромбоцитов, артериальная гипотония и необходимость в инотропной поддержке, шкала комы Глазго, креатинин и билирубин). На наличие септического шока у пациентов с сепсисом указывают необходимость в вазопрессорной поддержке (при условии адекватной инфузионной терапии) и сывороточный уровень лактата выше 2 ммоль/л. Причиной сепсиса могут быть не только бактерии, но и вирусы, причем роль последних в этиологии этого состояния недооценивается [11]. У больных с COVID-19 именно вирус, а не вторичные бактериальные инфекции является ведущей причиной развития сепсиса и септического шока [12]. В пользу этого свидетельствуют отрицательные результаты бактериологического исследования крови и выделений из нижних дыхательных путей более чем у 75% больных сепсисом, развившимся на фоне SARS-CoV-2-инфекции [13].

Цель ретроспективного исследования – анализ факторов, ассоциировавшихся с развитием септического шока у больных SARS-CoV-2-пневмонией, госпитализированных в ОРИТ для респираторной поддержки.

Материалы и методы

Ретроспективное исследование выполнено в Федеральном дистанционном консультативном центре анестезиологии и реаниматологии для взрослых, созданном по приказу Минздрава России от 16.03.2020 №171 на базе ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) для консультаций больных с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ лечебных учреждений РФ. Консультативная помощь оказывается круглосуточно сотрудниками университета, в том числе пульмонологами, реаниматологами, инфекционистами и терапевтами. В центр по Интернету направляются заявки на консультации, в которых указываются название лечебного учреждения, демографические, клинические и лабораторные данные пациента, результаты дополнительных исследований, длительность респираторной поддержки, назначенное лечение.

В ретроспективное исследование включали всех пациентов, проконсультированных до 1 мая 2020 г. Диагноз коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, подтверждали с помощью полимеразной цепной реакции. Если результаты вирусологического исследования на момент консультации являлись отрицательными, сомнительными или отсутствовали, то критериями диагноза служили клинические признаки острой респираторной инфекции, осложнившейся острой дыхательной недостаточностью (снижение SpO₂ <92% и необходимость в респираторной поддержке), в сочетании с характерными данными компьютерной томографии органов грудной клетки при отсутствии других этиологических факторов [9]. Учитывали также данные эпидемиологического анамнеза, хотя при распространении эпидемии любого инфекционного заболевания их значение на определенном этапе снижается.

Степень выраженности изменений на компьютерных томограммах (КТ) легких определяли с учетом распространенности и характера поражения: КТ-1 (зоны «матового стекла» с вовлечением $\leq 25\%$ паренхимы легких); КТ-2 (зоны «матового стекла» с поражением 25–50% паренхимы легких); КТ-3 (зоны «матового стекла» и консолидации с поражением 50–75% паренхимы легких); КТ-4 (зоны «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями с поражением $\geq 75\%$ паренхимы легких).

Информация, необходимая для расчета индекса SOFA и определения тяжести ОРДС, содержалась не во всех заявках на консультацию, поэтому состояние пациентов оценивали на основании уровня респираторной поддержки: высокопоточная кислородотерапия, неинвазивная вентиляция легких (НВЛ), ИВЛ без признаков септического шока, ИВЛ в сочетании с септическим шоком (полиорганная недостаточность и необходимость в вазопрессорной поддержке).

На основании диагнозов, указанных в заявках на консультацию, анализировали следующие сопутствующие заболевания: АГ, ИБС, инсульт, ФП, ожирение, сахарный диабет (СД), бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), ревматические аутоиммунные заболевания, злокачественные опухоли, диагностированные в течение последних 5 лет, гемобластозы, ВИЧ-инфекцию. Критерием наличия ИБС считали имеющийся в анамнезе острый инфаркт миокарда и/или вмешательства на коронарных артериях (стентирование или аортокоронарное шунтирование). Хроническую сердечную недостаточность не учитывали в связи с высокой вероятностью гипердиагностики этого состояния.

Статистический анализ

Для статистического анализа использовали программу IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, США). Данные для количественных показателей приведены в виде среднего

Демографическая характеристика и частота сопутствующих заболеваний у пациентов, разделенных на группы в зависимости от уровня респираторной поддержки

Параметры	Все (n=1078)	Оксигенотерапия (n=164)	НВЛ (n=66)	ИВЛ (без шока) (n=634)	Шок (n=214)
Возраст, лет; Me (IQR)	61,0 (52,0; 70,0)	57,5 ^В (49,0; 66,8)	61,0 (52,0; 71,0)	60,0 (51,0; 69,0)	65,0 (56,8; 74,0)
Мужчины, n (%)	611 (56,7)	82 (50,0)	34 (51,5)	378 (59,6)	117 (54,7)
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	667 (61,9)	93* (56,7)	34 (51,5)	395 (62,3)	145 (67,9)
АГ, n (%)	611 (56,7)	91 (55,5)	32 (48,5)	359 (56,6)	129 (60,3)
ИБС, n (%)	176 (16,3)	17 [§] (10,4)	5 (7,6)	104 (16,4)	50 (23,4)
Инсульт, n (%)	76 (7,1)	13 (7,9)	1 (1,5)	48 (7,6)	14 (6,5)
ФП, n (%)	100 (9,3)	8 [§] (4,9)	5 (7,6)	50 (7,9)	37 (17,3)
СД 2-го типа, n (%)	276 (25,6)	29* (17,7)	14 (21,2)	167 (26,3)	66 (30,8)
Ожирение, n (%)	265 (24,6)	33 (20,1)	11 (16,7)	172 (21,1)	49 (22,9)
Бронхиальная астма, n (%)	23 (2,1)	2 (1,2)	4 (6,1)	13 (2,1)	4 (1,9)
ХОБЛ, n (%)	51 (4,7)	4 (2,4)	5 (7,6)	33 (5,2)	9 (4,2)
Солидные опухоли, n (%)	37 (3,4)	2 [†] (1,2)	1 (1,5)	19 (3,0)	15 (7,0)
Гемобластозы, n (%)	11 (1,0)	2 (1,2)	2 (3,0)	3 (0,5)	4 (1,9)
Ревматические заболевания, n (%)	14 (1,3)	1 (0,6)	0	9 (1,4)	4 (1,9)
ВИЧ-инфекция, n (%)	5 (0,5)	2 (1,2)	0	3 (0,5)	0

[§]p<0,0001; [§]p<0,001, [†]p<0,01, *p<0,05 (критерий χ^2 Пирсона для многомерных таблиц частот); ^Вдля возраста p<0,0001 (критерий Краскела–Уоллиса).

арифметического и стандартного отклонения (при нормальном распределении данных) или в виде медианы и межквартильного размаха (при отклонении распределения от нормального). Медианы количественных показателей сравнивали с помощью U-критерия Манна–Уитни или критерия Краскела–Уоллиса, а качественные переменные – с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Расчет отношения шансов (ОШ) для факторов, ассоциированных с развитием септического шока, проводили с помощью логистической регрессионной модели. Для оценки влияния возраста на развитие септического шока использовали категориальную переменную возраста. При оценке влияния сопутствующих заболеваний выполняли коррекцию исходной регрессионной модели по возрасту. Различия считали достоверными при величине p<0,05. Все результаты приведены с двусторонним уровнем значимости.

Результаты

В исследование включены 1078 пациентов, 611 (56,7%) мужчин и 467 (43,3%) женщин. Средний возраст пациентов составил 61,0±13,7 года. Женщины достоверно старше мужчин (медианы возраста 64 и 58 лет соответственно; p<0,0001); 525 (48,7%) заявок на консультацию поступили из стационаров Москвы, 159 (14,7%) – Московской области, 394 (36,5%) – лечебных учреждений в 58 регионах РФ. У 613 (56,9%) больных диагноз SARS-CoV-2-инфекции подтвержден с помощью полимеразной цепной реакции, а в остальных случаях установлен на основании клинической картины и результатов компьютерной томографии органов грудной клетки.

У всех больных, включенных в исследование, имелись признаки ОРДС в виде острой дыхательной недостаточности, развившейся на фоне респираторной вирусной инфекции и требовавшей респираторной поддержки, в сочетании с типичными для COVID-19 двусторонними распространенными изменениями на КТ легких, которые соответствовали

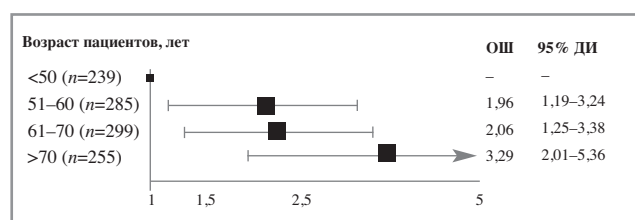


Рис. 1. ОШ, рассчитанное в логистической регрессионной модели для возраста пациентов как фактора, ассоциированного с развитием септического шока (опорная категория – пациенты моложе 50 лет).

стадиям КТ-3 или КТ-4. Медиана срока от появления первых симптомов до развития острой дыхательной недостаточности составила 9 (7; 12) дней.

В зависимости от уровня респираторной поддержки и необходимости во введении вазопрессорных препаратов пациенты распределены на 4 группы: высокопоточная кислородотерапия, НВЛ, ИВЛ без признаков шока, ИВЛ в сочетании с признаками шока (см. таблицу). Наиболее многочисленную группу составили пациенты, находившиеся на ИВЛ, но не требовавшие введения вазопрессорных препаратов (58,8% от общего числа больных). Во всех этих группах доля мужчин превышала долю женщин, однако достоверные различия между группами по половому составу отсутствовали. В то же время пациенты с септическим шоком старше больных остальных групп. Более того, в логистической регрессионной модели риск развития септического шока у пациентов старше 50 лет выше, чем у больных более молодого возраста (ОШ 2,366; 95% доверительный интервал – ДИ 1,526–3,667; p<0,0001), и достигал максимума у пациентов старше 70 лет (рис. 1).

Во всех группах пациентов, как и в выборке в целом, основными сопутствующими заболеваниями являлись сердечно-сосудистые болезни, прежде всего АГ и ИБС, а также

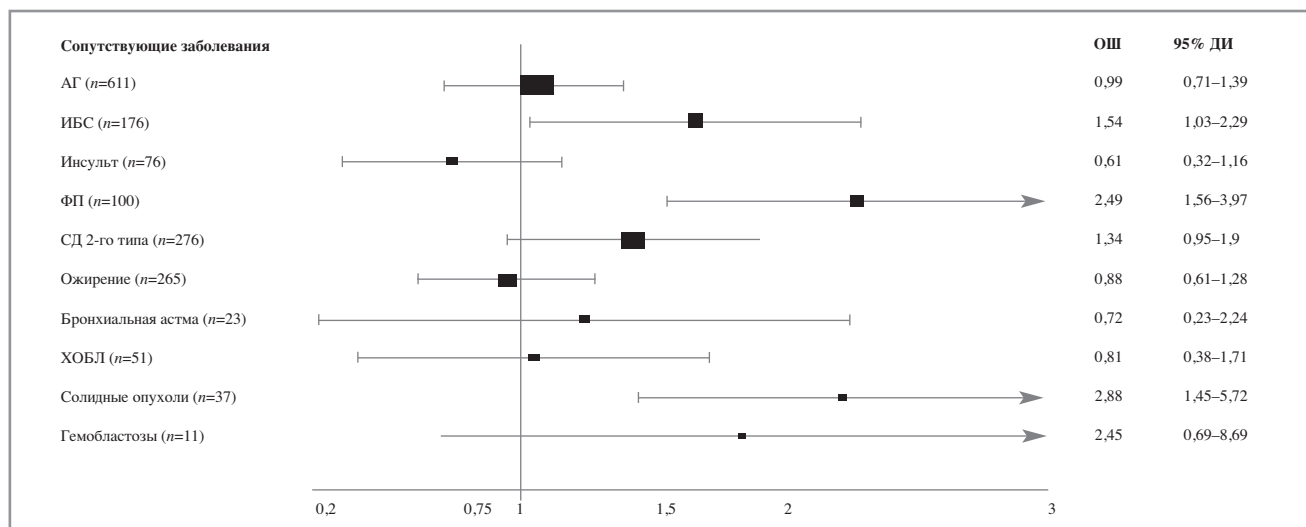


Рис. 2. ОШ, рассчитанное в логистической регрессионной модели для факторов, ассоциированных с развитием септического шока.

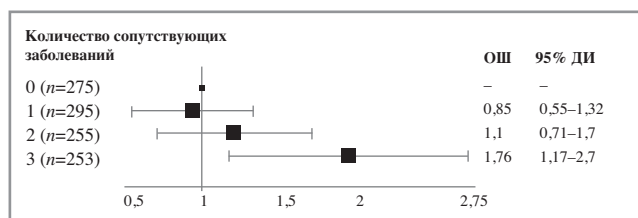


Рис. 3. ОШ, рассчитанное в логистической регрессионной модели для количества сопутствующих заболеваний как факторов, ассоциированных с развитием септического шока (опорная категория – пациенты без сопутствующих заболеваний).

СД 2-го типа и ожирение, в то время как частота хронических заболеваний дыхательных путей, солидных опухолей и гемобластозов, ревматических аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системная склеродермия и др.) и ВИЧ-инфекции низкая (см. таблицу). У больных с более тяжелым течением заболевания отмечено увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний в целом, ИБС, ФП, СД и солидных опухолей, в то время как другие сопутствующие заболевания встречались с одинаковой частотой в четырех группах. По данным многофакторного анализа, заболеваниями, ассоциированными с развитием септического шока, являлись ИБС, ФП и солидные опухоли (рис. 2), однако после внесения поправки на возраст в исходную модель статистическую значимость сохранили только ФП (ОШ 2,204; 95% ДИ 1,374–3,535; $p=0,001$) и солидные опухоли (ОШ 2,460; 95% ДИ 1,230–4,922; $p=0,011$).

У 275 (25,5%) пациентов не выявлены сопутствующие заболевания, у 295 (27,4%) – имелось по крайней мере одно заболевание, 255 (23,7%) – 2, 253 (23,5%) – 3 и более. У пациентов без сопутствующих заболеваний адекватную оксигенацию крови поддерживали с помощью высокопоточной назальной оксигенотерапии чаще, чем в других группах. По данным логистического регрессионного анализа, риск развития септического шока у пациентов с 3 и более сопутствующими заболеваниями выше, чем у пациентов без сопутствующих заболеваний (ОШ 1,76; 95% ДИ 1,17–2,70); рис. 3.

Обсуждение

Результаты ретроспективного исследования показали, что пожилой возраст и сопутствующие заболевания у больных SARS-CoV-2-пневмонией являются основными факторами, ассоциированными с развитием септического шока. У большинства обследованных пациентов во всех четырех группах, выделенных с учетом уровня респираторной поддержки (оксигенотерапия, НВЛ, ИВЛ без признаков шока, септический шок), имелись сердечно-сосудистые заболевания, СД 2-го типа и/или ожирение, которые считают основными факторами, предрасполагающими к развитию ОРДС у больных с COVID-19 [6]. По данным многофакторного анализа, в нашем исследовании среди перечисленных заболеваний только ИБС (инфаркт миокарда и/или вмешательства на коронарных артериях в анамнезе) и ФП ассоциировались с достоверным увеличением риска развития септического шока у больных ОРДС, вызванным SARS-CoV-2. Полученные данные, конечно, не исключают неблагоприятное значение других сопутствующих заболеваний, прежде всего ожирения и СД 2-го типа при COVID-19, так как мы не оценивали риск развития ОРДС по сравнению с контрольной группой пациентов, у которых отсутствовали признаки острой дыхательной недостаточности. Неблагоприятное влияние ожирения (особенно выраженного) и СД 2-го типа на течение SARS-CoV-2-инфекции ранее показано в клинических исследованиях, проводимых в других странах [15]. Например, в США СД среди 7162 пациентов с COVID-19 выявлен у 6, 24 и 32% больных, получавших амбулаторное лечение, госпитализированных в стационар или ОРИТ соответственно [16]. В другом исследовании частота СД у госпитализированных больных с COVID-19 почти в 6 раз превышала таковую у пациентов с легким течением заболевания (31,8 и 5,4% соответственно) [17]. В исследовании, проведенном в Нью-Йорке у 3615 пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией, ожирение и тяжелое ожирение у больных в возрасте до 60 лет ассоциировались с увеличением риска госпитализации в ОРИТ в 1,8 и 3,6 раза соответственно ($p=0,006$ и $p<0,001$) [18]. В российской когорте больных с COVID-19, получавших респираторную поддержку, АГ не ассоциировалась с повышенным риском развития септического шока, а частота ее соответствовала таковой в общей популяции у людей сопоставимого возраста и пола [19].

Соответственно, роль АГ как возможного предиктора неблагоприятного течения SARS-CoV-2-инфекции не стоит преувеличивать.

Потенциальная связь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и риском развития или более тяжелого течения COVID-19 может опосредоваться ренин-ангиотензиновой системой, один из компонентов которой – ангиотензинпревращающий фермент (АПФ)-2 – является рецептором SARS-CoV-2 на поверхности альвеолоцитов и клеток других тканей [20]. Проникновение вируса в клетки обеспечивает также трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPSSR2), которая расщепляет белок S (spike) вируса и инициирует процесс слияния (fusion). Высказано предположение, что ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II могут вызвать компенсаторное увеличение экспрессии АПФ-2 в клетках и ухудшить течение COVID-19, хотя данных, подтверждающих эту гипотезу, как и оснований отказываться от приема указанных препаратов во время пандемии, нет [21].

В нашем исследовании частота ревматических аутоиммунных заболеваний среди пациентов с ОРДС, вызванным SARS-CoV-2, составила 1,3% и не превышала таковую в общей популяции. У большинства больных с ревматическими заболеваниями имелись сопутствующие заболевания, которые могли привести к более тяжелому течению COVID-19 [22]. Нельзя исключить, что подавление воспалительного ответа под действием различных противоревматических препаратов может препятствовать развитию синдрома выброса цитокинов у пациентов с COVID-19 [23]. В настоящее время опубликованы результаты первых неконтролируемых исследований, демонстрирующих возможную эффективность ингибиторов ИЛ-6 (тоцилизумаба, сарилумаба) и ингибитора JAK-киназ (барицитиниба) в лечении тяжелой SARS-CoV-2-пневмонии [24, 25], а Россия стала одной из немногих стран мира, в которых применение указанных препаратов при тяжелом течении COVID-19 прописано в официальных рекомендациях Минздрава России [26]. Мы не анализировали частоту применения подобных препаратов в российских лечебных учреждениях. Однако в госпитале на 2 тыс. коек для пациентов с COVID-19, созданном на базе клиник ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), за 1 мес тоцилизумаб использован у 85 пациентов, сарилумаб – у 10 и тофацитиниб – у 28. Широкое применение противоревматических препаратов, прежде всего гидроксихлорохина/хлорохина для лечения COVID-19 создает проблемы для пациентов с ревматическими заболеваниями, в частности с системной красной волчанкой, которые не всегда могут получить необходимое им лечение [27]. При этом эффективность аминокислотных производных при COVID-19 остается недоказанной и вызывает сомнения, особенно после

публикации негативных результатов крупных (хотя и нерандомизированных) исследований [28].

Еще одним фактором, ассоциированным с развитием септического шока в нашем исследовании, стали солидные опухоли, хотя частота их, как и гемобластозов, являлась низкой (3,4 и 1,0% соответственно) [29]. Частота бронхиальной астмы и ХОБЛ, которые могут предрасполагать к развитию ОРДС и его более тяжелому течению, также оказалась низкой, особенно по сравнению с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением и СД, и существенно не различалась между группами [30]. Следует отметить, что результаты метаанализа нескольких исследований, проведенных в Китае, показали, что ХОБЛ является независимым фактором риска более тяжелого течения COVID-19 [6].

Ограничения исследования

Наше исследование имеет некоторые ограничения. У пациентов с SARS-CoV-2-пневмонией нередко наблюдается быстрое прогрессирование заболевания, поэтому нельзя исключить, что у части больных, получавших высокопоточную назальную оксигенотерапию или НВЛ, позднее также мог развиваться септический шок. Соответственно, частота септического шока в исследованной когорте могла быть заниженной, так как заявки на консультацию поступали в разные сроки после госпитализации в ОПИТ. Большинство заявок получено в первые дни после поступления в ОПИТ, что позволило нам оценить частоту раннего развития септического шока у больных SARS-CoV-2-пневмонией. Тяжесть состояния пациентов в части случаев могла препятствовать адекватному сбору анамнеза. Чтобы повысить надежность информации о сопутствующих заболеваниях, мы не учитывали диагнозы сердечной недостаточности, а также ИБС при отсутствии указаний на инфаркт миокарда и/или вмешательства на коронарных артериях ввиду высокой вероятности гипердиагностики указанных состояний. Основным достоинством нашей работы является обследование большого числа пациентов с тяжелой SARS-CoV-2-пневмонией, которые находились на лечении не в одном центре, а в различных лечебных учреждениях РФ.

Заключение

Риск развития септического шока при COVID-19 выше у пациентов старше 50 лет, страдающих несколькими сопутствующими заболеваниями, хотя крайне тяжелое течение заболевания возможно и у более молодых людей без какой-либо сопутствующей патологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2648
2. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, et al. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2020. doi: 10.1002/art.41285
3. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):123-32 [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A rheumatologist's thoughts. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123-32 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30628-0
5. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585
6. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus Disease

- 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Int Med.* 2020;58(4):713-4. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.04.007
7. Lazzarini M, Putoto G. COVID-19 in Italy: momentous decisions and many uncertainties. *Lancet Glob Health.* 2020;8(5):e641-2.
 8. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клин. фармакология и терапия.* 2020;29(2):21-9 [Glybochko PV, Fomin VV, Avdeev SN, et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther.* 2020;29(2):21-9 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2020-2-21-29
 9. Ren D, Ren R, Yao R-I, et al. Clinical features and development of sepsis in patients infected with SARS-CoV-2: a retrospective analysis of 150 cases outside Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46:1630-3. doi: 10.1007/s00134-020-06084-5
 10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287
 11. Lin GL, McGinley JP, Drysdale SB, Pollard AJ. Epidemiology and immune pathogenesis of viral sepsis. *Front Immunol.* 2018;9:2147. doi: 10.3389/fimmu.2018.02147
 12. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020;395(10235):1517-20. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X
 13. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
 14. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2020; p. 1-7. doi: 10.2214/AJR.20.23034
 15. Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes – shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2020;41(3). pii: bnaa011. doi: 10.1210/edrv/bnaa011
 16. Team CC-R. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with Coronavirus Disease 2019 – United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(13):382-6. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e2
 17. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *BMJ.* 2020;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966
 18. Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis.* 2020. pii: ciaa415. doi: 1093/cid/ciaa415
 19. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014;13(6):4-11 [Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(6):4-11 (In Russ.)].
 20. Pillay TS. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. *J Clin Pathol.* 2020. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206658
 21. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;82:1653-9. doi: 10.1056/nejmc2013707
 22. Moiseev S, Avdeev S, Brovko M, et al. Rheumatic diseases in intensive care unit patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217676
 23. Lu C, Li S, Liu Y. Role of immunosuppressive therapy in rheumatic diseases concurrent with covid-19. *Ann Rheum Dis.* 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217460
 24. Toniati P, Piva S, Cattalini M, et al; Brescia International Research and Training HUB (BIRTH). Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102568. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102568
 25. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, et al. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect.* 2020;S0163-4453(20)30228-0. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017
 26. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 от 28.04.2020. https://static1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf
 27. Moiseev S, Avdeev S, Brovko M, et al. Is there a future for hydroxychloroquine/chloroquine in prevention of SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Ann Rheum Dis.* 2020. pii: annrheumdis-2020-217570. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217570
 28. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *NEJM.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2012410
 29. Moiseev S, Avdeev S, Brovko M, et al. Cancer in intensive care unit patients with COVID-19. *J Infection.* 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.053
 30. Avdeev S, Moiseev S, Brovko M, et al. Low prevalence of bronchial asthma and chronic obstructive lung disease among intensive care unit patients with COVID-19. *Allergy.* 2020. doi: 10.1111/all.14420

Поступила 02.06.2020

Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет

Д.Н. Андреев, И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель. Систематизация данных о резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам в России за последние 10 лет. **Методы.** Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ). Анализировались работы, опубликованные за последние 10 лет (с 2011 по 2020 г.). В финальный анализ отбирались публикации из периодических рецензируемых зарубежных и российских изданий, в которых применялись валидированные тесты оценки резистентности микроорганизма с подробной описательной статистикой, позволяющей включить результирующие данные в метаанализ.

Результаты. В итоговый анализ включено 11 исследований (808 изолятов). Резистентность *H. pylori* к кларитромицину составила 10,39% (95% доверительный интервал – ДИ 7,103–14,219), метронидазолу – 33,95% (95% ДИ 15,329–55,639), амоксициллину – 1,35% (95% ДИ 0,281–3,202), левофлоксацину – 20,0% (95% ДИ 12,637–28,574), тетрациклину – 0,98% (95% ДИ 0,353–2,163). Двойная резистентность к кларитромицину и метронидазолу зарегистрирована в 2,37% (95% ДИ 1,136–4,345).

Заключение. Настоящий метаанализ представляет собой первую аналитическую работу, которая позволяет объективизировать актуальную структуру антибиотикорезистентности *H. pylori* в Российской Федерации. Полученные данные при анализе публикаций за прошедшие 10 лет свидетельствуют о низкой резистентности микроорганизма к кларитромицину (менее регламентированного порога в 15%), что позволяет рассматривать тройную схему эрадикационной терапии в качестве терапии 1-й линии в нашей стране.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, резистентность, устойчивость, чувствительность, антибактериальные препараты, кларитромицин, метронидазол, амоксициллин, левофлоксацин, тетрациклин.

Для цитирования: Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. Терапевтический архив. 2020; 92 (11): 24–30. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000795

Helicobacter pylori resistance in the Russian Federation: a meta-analysis of studies over the past 10 years

D.N. Andreev, I.V. Maev, Yu.A. Kucheryavyy

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Aim. Systematization of data on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Russia over the past 10 years.

Methods. A search for studies were carried out in electronic databases MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Russian Science Citation Index. We analyzed the papers published over the past 10 years (2011 to 2020). In the final analysis, publications were selected from periodical peer-reviewed foreign and Russian publications, in which validated tests for assessing the microorganism resistance were used with detailed descriptive statistics, which allows the obtained data to be included in the meta-analysis.

Results. The final analysis included 11 studies (808 isolates). *H. pylori* resistance to clarithromycin was 10.39% (95% confidence interval – CI 7.103–14.219), metronidazole – 33.95% (95% CI 15.329–55.639), amoxicillin – 1.35% (95% CI 0.281–3.202), levofloxacin – 20.0% (95% CI 12.637–28.574), tetracycline – 0.98% (95% CI 0.353–2.163). Double clarithromycin-metronidazole resistance was reported in 2.7% (95% CI 1.136–4.345).

Conclusion. This meta-analysis is the first analytical work that allows objectifying the current structure of *H. pylori* antibiotic resistance in the Russian Federation. The data obtained in the analysis of publications over the past 10 years indicate a low resistance of the microorganism to clarithromycin (less than the regulated threshold of 15%), which allows us to consider the triple regimen of eradication therapy as a first-line therapy in our country.

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication therapy, resistance, sensitivity, antibacterial drugs, clarithromycin, metronidazole, amoxicillin, levofloxacin, tetracycline.

For citation: Andreev D.N., Maev I.V., Kucheryavyy Y.A. *Helicobacter pylori* resistance in the Russian Federation: a meta-analysis of studies over the past 10 years. Therapeutic Archive. 2020; 92 (11): 24–30. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000795

ДИ – доверительный интервал

Введение

В настоящий момент Российская Федерация относится к странам с высокой распространенностью инфекции *Helicobacter pylori* [1]. Согласно одному из последних метаанализов, в нашей стране данным микроорганизмом инфицировано 78,5% (95% доверительный интервал – ДИ 67,1–89,9) населения, что составляет более 112 млн человек [2]. Это

определяет более высокую частоту развития ассоциированных с этим патогеном заболеваний [3]. На сегодняшний день известно, что *H. pylori* является ведущим этиологическим фактором различных заболеваний гастродуоденальной зоны, включая хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также рак (аденокарциному) желудка [1, 3, 4]. По официальной статистике в 2017 г. в России зарегистрировано более 4 млн случаев хронического га-

стрита и дуоденита, а также более 1,2 млн случаев язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [5]. Рак желудка в нашей стране по состоянию на начало 2019 г. занимает 5-е место в структуре онкологической заболеваемости и 2-е место в структуре смертности от новообразований [6].

На сегодняшний день эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* рассматривается как основная тактика, позволяющая снизить риск развития эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, а также предраковых состояний (атрофический гастрит, кишечная метаплазия), ассоциированных с инфицированием данным микроорганизмом [7, 8]. Вместе с тем современный этап клинического применения эрадикационной терапии в мире характеризуется негативным трендом, который является характерным и для России [9, 10]. Он заключается в снижении эффективности классических схем эрадикационной терапии, что во многом определено ростом резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам, используемым в протоколах лечения [11, 12]. Действительно, согласно последним метаанализам, опубликованным в 2020 г., эффективность одной из самых применяемых в клинической практике схем эрадикации – классической тройной схемы (ингибитор протонной помпы + амоксициллин + кларитромицин) – находится на довольно низком уровне (около 71–74,8% при анализе ИТТ) [13, 14]. Недавние исследования, проведенные в России, также демонстрируют субоптимальную эффективность 10-дневных курсов данного протокола [15–17]. Согласно данным Европейского регистра ведения инфекции *H. pylori* (Hp-EuReg, 2020) эффективность эрадикации при использовании 10–14-дневной тройной терапии в Москве при анализе ИТТ составляет 70–79% [18].

Резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам изучалась в различных регионах России на протяжении более 20 лет. Вместе с тем, учитывая постоянную динамику чувствительности микроорганизма, актуальными представляются результаты работ в этом направлении, опубликованных за последние 10 лет, которые могут максимально возможно объективизировать состояние антибиотикорезистентности *H. pylori* в нашей стране. Однако стоит отметить, что на настоящий момент нет метааналитических исследований, которые бы позволили систематизировать эти данные.

Основная цель настоящего метаанализа – систематизация данных о резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам в России за последние 10 лет.

Методы

Поиск исследований

Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ). В названных базах нами анализировались заголовки и абстракты. Для поиска использовалась следующая комбинация ключевых слов: «*Helicobacter pylori*» или «*H. pylori*», «резистентность», или «устойчивость», или «чувствительность», а также их аналоги на английском языке (для поиска в меж-

дународных базах данных). Проводился поиск работ, опубликованных за последние 10 лет (с 2011 по 2020 г.).

Критерии отбора исследований

Критериями включения в метаанализ стали: публикации в периодических рецензируемых зарубежных и российских изданиях; публикации с подробной описательной статистикой, позволяющей включить результирующие данные в метаанализ; исследования с применением валидированных тестов оценки резистентности микроорганизма (метод серийного разведения, диффузионный метод, молекулярно-генетический метод). В случае обнаружения дублирования результатов между двумя публикациями (из разных или одной электронной базы данных) в финальный анализ отбиралась одна.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 19.1.7 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Результаты представлены в виде обобщенной частоты резистентности к конкретному антибактериальному препарату (в процентах) и 95% ДИ. Гетерогенность между различными работами оценивалась при помощи Cochrane's Q- и I^2 -критерия. При результатах $p < 0,05$ и $I^2 > 50$ констатировалось наличие значимой гетерогенности.

Результаты

Поиск исследований

Поиск по электронным базам данных выявил 34 работы для последующего анализа. Из них 20 исследований исключено, так как они не являлись оригинальными работами (17 – обзоры; 1 – экспериментальное исследование; 2 – прочие нерелевантные работы). Отобранные 14 работ детально анализировались на соответствие критериям включения, после чего 3 исследования исключено (рис. 1). В итоге 11 оригинальных исследований включено в настоящий метаанализ (табл. 1) [19–29].

Показатели резистентности

В итоговый анализ включено 11 исследований (808 изолятов), выполненных в Москве ($n=2$) [20, 29], Санкт-Петербурге ($n=2$) [23, 25], Смоленске ($n=3$) [19, 26, 28], Новосибирске ($n=1$) [21], Казани ($n=1$) [22], Ярославле ($n=1$) [29], Курске ($n=1$) [27] и Владивостоке ($n=1$) [24]. В качестве методики определения чувствительности *H. pylori* к антибактериальным препаратам в 5 исследованиях использовался метод серийных разведений [19, 24–26, 28], в 4 – молекулярно-генетический метод [20–22, 27], в 2 – диффузионная методика [23, 29].

Кларитромицин. Резистентность изолятов *H. pylori* к кларитромицину анализировалась во всех отобранных исследованиях [19–29]. Обобщенный показатель резистентности к кларитромицину составил 10,39% (95% ДИ 7,103–14,219). При анализе использовалась модель случайных эффектов, так как выявлена значительная гетерогенность между результатами ($p=0,0040$; $I^2=61,29\%$); рис. 2. При оценке исследований, выполненных молекулярно-генетическим методом, показатель резистентности к кларитромицину составил 13,53% (95% ДИ 9,188–18,964), тогда как при

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, засл. врач РФ, засл. деятель науки РФ. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Кучерявый Юрий Александрович – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0001-7760-2091

Контактная информация:

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. Тел. +7(495)609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112



Рис. 1. CONSORT-диаграмма, детализирующая стратегию отбора исследований.

использовании методов серийных разведений и диффузионных методик – 8,73% (95% ДИ 5,262–12,972).

Метронидазол. Резистентность изолятов *H. pylori* к метронидазолу анализировалась в 7 отобранных исследованиях [19, 23–26, 28, 29]. Обобщенный показатель резистентности к метронидазолу составил 33,95% (95% ДИ 15,329–55,639). При анализе использовалась модель случайных эффектов, так как выявлена значительная гетерогенность между результатами ($p < 0,0001$; $I^2 = 96,46\%$); рис. 3.

Амоксициллин. Резистентность изолятов *H. pylori* к амоксициллину анализировалась в 7 отобранных исследованиях [19, 23–26, 28, 29]. Обобщенный показатель резистент-

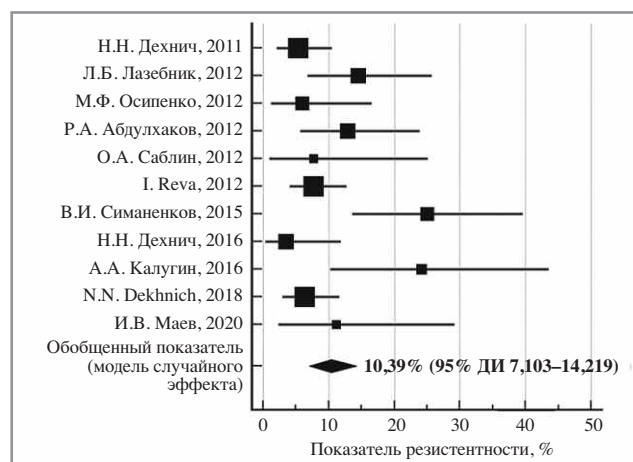


Рис. 2. Форест-диаграмма, демонстрирующая обобщенную резистентность *H. pylori* к кларитромицину.

ности к амоксициллину составил 1,35% (95% ДИ 0,281–3,202). При анализе использовалась модель случайных эффектов, так как выявлена значительная гетерогенность между результатами ($p = 0,0396$; $I^2 = 54,64\%$); рис. 4. Н.Н. Дехнич и соавт. (2018 г.) [30] обращают внимание на необходимость пересчета количества резистентных изолятов, выделенных коллективом авторов в 2009–2010 гг. [19], с использованием рекомендаций Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам [31]. В данном случае обобщенный показатель резистентности к амоксициллину в нашем метаанализе составил 1,47% (95% ДИ 0,675–2,774).

Левифлоксацин. Резистентность изолятов *H. pylori* к левифлоксацину анализировалась в 7 отобранных исследованиях [19, 23–26, 28, 29]. Обобщенный показатель резистентности к левифлоксацину составил 20,0% (95% ДИ

Таблица 1. Характеристика отобранных исследований

Исследование, год	Город(а)	Время сбора изолятов, год	Методика определения чувствительности	Количество изолятов
Н.Н. Дехнич и соавт., 2011 [19]	Смоленск	2009–2010	Метод серийных разведений	133
Л.Б. Лазебник и соавт., 2012 [20]	Москва	н/д	Молекулярно-генетический метод	62
М.Ф. Осипенко и соавт., 2012 [21]	Новосибирск	н/д	Молекулярно-генетический метод	50
Р.А. Абдулхаков и соавт., 2012 [22]	Казань	н/д	Молекулярно-генетический метод	62
О.А. Саблин и соавт., 2012 [23]	Санкт-Петербург	н/д	Диффузионный метод	26
I. Reva и соавт., 2012 [24]	Владивосток	2004–2009	Метод серийных разведений	170
В.И. Симаненков и соавт., 2015 [25]	Санкт-Петербург	2013–2014	Метод серийных разведений	40
Н.Н. Дехнич и соавт., 2016 [26]	Смоленск	2015–2016	Метод серийных разведений	58
А.А. Калугин и соавт., 2016 [27]	Курск	н/д	Молекулярно-генетический метод	29
N.N. Dekhnich и соавт., 2018 [28]	Смоленск	2015–2017	Метод серийных разведений	143
И.В. Маев и соавт., 2020 [29]	Москва, Ярославль	2015–2018	Диффузионный метод	27

Примечание: н/д – нет данных.

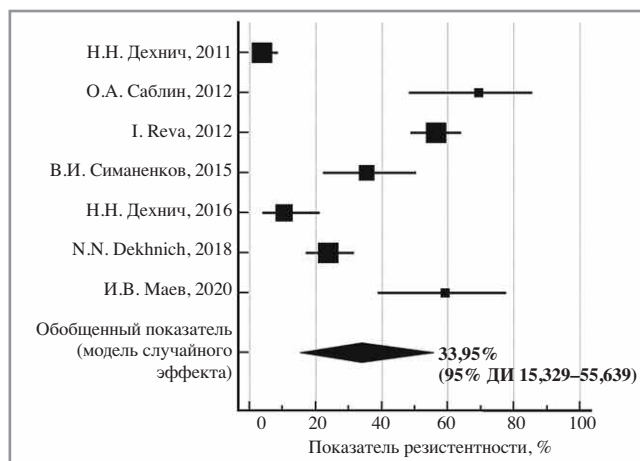


Рис. 3. Форест-диаграмма, демонстрирующая обобщенную резистентность *H. pylori* к метронидазолу.

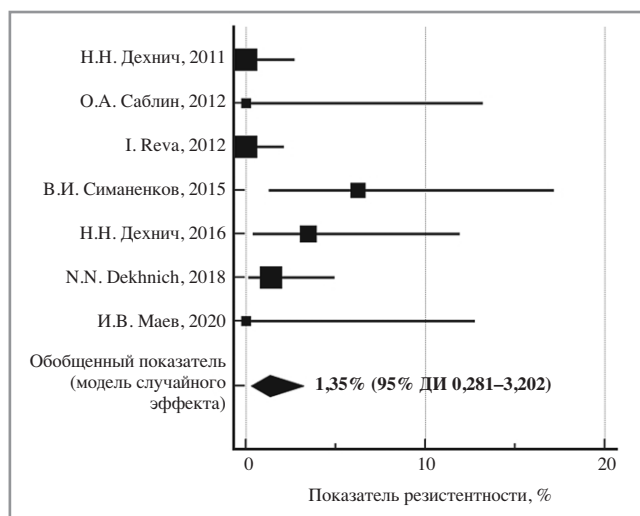


Рис. 4. Форест-диаграмма, демонстрирующая обобщенную резистентность *H. pylori* к амоксицилину.

12,637–28,574). При анализе использовалась модель случайных эффектов, так как выявлена значительная гетерогенность между результатами ($p < 0,0001$; $I^2 = 82,17\%$); рис. 5.

Тетрациклин. Резистентность изолятов *H. pylori* к тетрациклину анализировалась в 6 отобранных исследованиях [19, 24–26, 28, 29]. Обобщенный показатель резистентности к тетрациклину составил 0,98% (95% ДИ 0,353–2,163). При анализе использовалась модель фиксированных эффектов, так как не выявлено значимой гетерогенности между результатами ($p = 0,4333$; $I^2 = 0,00\%$); рис. 6.

Кларитромицин + метронидазол. Двойная резистентность изолятов *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу анализировалась в 5 отобранных исследованиях [19, 25, 26, 28, 29]. Обобщенный показатель двойной резистентности составил 2,37% (95% ДИ 1,136–4,345). При анализе использовалась модель фиксированных эффектов, так как не выявлено значимой гетерогенности между результатами ($p = 0,2249$; $I^2 = 29,49\%$).

Обсуждение

H. pylori является широко распространенной бактериальной инфекцией человека и ведущей причиной хронического

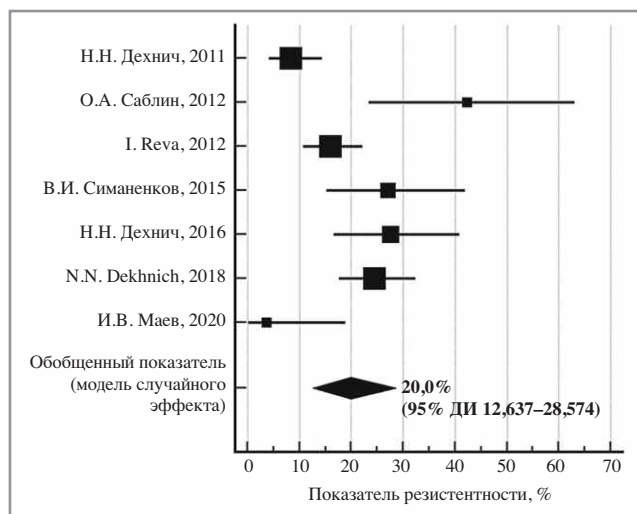


Рис. 5. Форест-диаграмма, демонстрирующая обобщенную резистентность *H. pylori* к левофлоксацину.

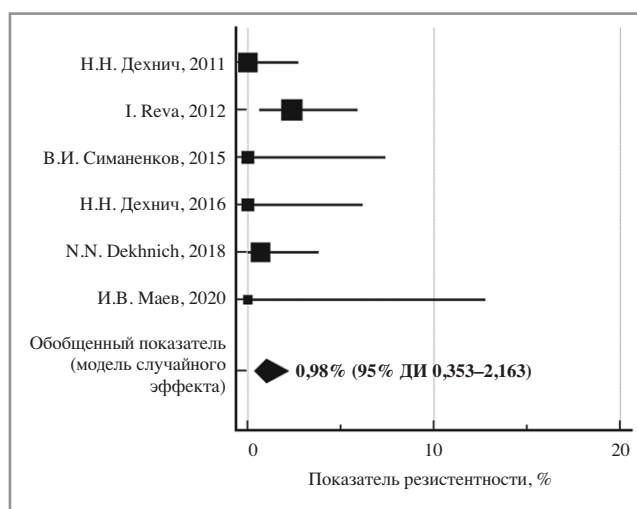


Рис. 6. Форест-диаграмма, демонстрирующая обобщенную резистентность *H. pylori* к тетрациклину.

гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также аденокарциномы и MALT-лимфомы желудка [1, 4, 32]. Традиционно в клинической практике для эрадикации *H. pylori* используется комбинация ингибитора протонной помпы и антибактериальных препаратов [4, 9]. Однако, как показывают последние крупные исследования, частота неэффективного лечения при применении данной комбинации составляет примерно 20–30% [13, 14, 33]. Во многом это определено ростом количества резистентных штаммов микроорганизма в популяции [10, 12, 34, 35].

Структура резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам варьирует в различных географических регионах и странах, что объясняет невозможность применения единой унифицированной схемы лечения данной инфекции [11, 35]. Согласно последнему метаанализу 2018 г., обобщившему результаты 178 исследований, в Европе регистрируются следующие показатели первичной резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам: кларитромицин – 18% (95% ДИ 16–20%), метронидазол – 32% (95% ДИ 27–36%), левофлоксацин – 11% (95% ДИ 9–13%), амоксициллин и тетрациклин – 0% (95% ДИ 0–0%) [36].

Таблица 2. Результаты метаанализа

Антибактериальный препарат	Показатель резистентности	Показатель гетерогенности, %
Кларитромицин	10,39% (95% ДИ 7,103–14,219)	I ² =61,29
Метронидазол	33,95% (95% ДИ 15,329–55,639)	I ² =96,46
Амоксициллин	1,35% (95% ДИ 0,281–3,202)	I ² =54,64
Левифлоксацин	20,0% (95% ДИ 12,637–28,574)	I ² =82,17
Тетрациклин	0,98% (95% ДИ 0,353–2,163)	I ² =0,00
Кларитромицин + метронидазол	2,37% (95% ДИ 1,136–4,345)	I ² =29,49

Настоящий метаанализ, обобщивший результаты 11 исследований по изучению резистентности *H. pylori* в России за последние 10 лет, продемонстрировал, что структура антибиотикорезистентности в нашей стране по многим показателям весьма близка к обобщенным данным из Европы (табл. 2). Так, резистентность к кларитромицину составила 10,39% (95% ДИ 7,103–14,219), метронидазолу – 33,95% (95% ДИ 15,329–55,639), амоксициллину – 1,35% (95% ДИ 0,281–3,202), левифлоксацину – 20,0% (95% ДИ 12,637–28,574), тетрациклину – 0,98% (95% ДИ 0,353–2,163). Вместе с тем обращает на себя внимание более низкий показатель резистентности к кларитромицину (примерно в 1,7 раза) в нашей стране. Эти данные соответствуют общей позиции экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации, изложенной в клинических рекомендациях 2018–2020 гг., регламентирующей, что классическая тройная терапия с кларитромицином остается эрадикационным протоколом 1-й линии в России [37, 38]. В нашем метаанализе также выявлена достаточно высокая частота резистентности *H. pylori* к левифлоксацину, превышающая обобщенный показатель стран Европы примерно в 1,8 раза. В целом такой тренд, скорее всего, определен более высоким показателем назначения фторхинолонов в нашей стране по сравнению со многими европейскими странами. Как известно, чувствительность *H. pylori*

динамично изменяется вследствие широкого применения (подчас необоснованного) антибактериальных препаратов для лечения других инфекционных заболеваний [39, 40]. При этом для всего класса фторхинолонов характерен перекрестный паттерн резистентности [41, 42]. Согласно данным Центра динамики, экономики и политики заболеваний (Center for Disease Dynamics, Economics & Policy) только четыре европейские страны обгоняют Россию по назначению фторхинолонов по показателю DDD на 1 тыс. человек: Италия, Румыния, Бельгия и Испания [43].

Заключение

Таким образом, настоящий метаанализ представляет собой первую аналитическую работу, которая позволяет объективизировать актуальную структуру антибиотикорезистентности *H. pylori* в РФ. Полученные данные при анализе публикаций за прошедшие 10 лет свидетельствуют о низкой резистентности микроорганизма к кларитромицину (менее регламентированного порога в 15%), что позволяет рассматривать тройную схему эрадикационной терапии в качестве терапии 1-й линии в нашей стране.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori* и ассоциированные заболевания. М.: Ремедиум, 2018 [Maev IV, Andreev DN. *Helicobacter pylori* infection and associated diseases. Moscow: Remedium, 2018 (In Russ.)].
2. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
3. Fischbach W, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* Infection. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(25):429-36. doi: 10.3238/arztebl.2018.0429
4. Morgan DR, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management/edited by M Feldman, LS Friedman, LJ Brandt. 10th ed. 2015.
5. Заболеваемость всего населения России в 2017 году: статистические материалы. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018 [Incidence of the entire population of Russia in 2017: statistical data. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2018 (In Russ.)].
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: MNII them. P.A. Herzen – a branch of the Federal State Budgetary Institution Scientific Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia, 2019 (In Russ.)].
7. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al.; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252
8. Lee YC, Chen TH, Chiu HM, et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut*. 2013;62:676-82. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302240
9. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций. *Терапевтический архив*. 2014;86(3): 94-9 [Maev IV, Kucheryavyi YuA, Andreev DN, Barkalova EV. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: review of world trends. *Therapeutic Archive*. 2014;86(3):94-9 (In Russ.)].
10. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Причины неэффективности антигеликобактерной терапии. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;23(6):62-72 [Maev IV, Kucheryavyi YA, Andreev DN. Causes of inefficiency of anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2013;23(6):62-72 (In Russ.)].
11. Vianna JS, Ramis IB, Ramos DF, et al. Drug resistance in *Helicobacter pylori*. *Arq Gastroenterol*. 2016;53(4):215-23. doi: 10.1590/S0004-28032016000400002
12. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антигеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):5-12 [Maev IV, Andreev DN. Molecular genetic predictors of resistance to anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Therapeutic Archive*. 2017;89(8):5-12 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh20178985-12
13. Murata M, Sugimoto M, Mizuno H, et al. Clarithromycin Versus Metronidazole in First-Line *Helicobacter pylori* Triple Eradication Therapy Based on Resistance to Antimicrobial Agents: Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9(2). pii: E543. doi: 10.3390/jcm9020543

14. Li B, Lan X, Wang L, et al. Proton-pump inhibitor and amoxicillin-based triple therapy containing clarithromycin versus metronidazole for *Helicobacter pylori*: A meta-analysis. *Microb Pathog.* 2020;142:104075. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104075
15. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии у пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом С. *Терапевтический архив.* 2016;4:75-81 [Andreev DN, Maev IV, Kucheryavyy YuA, et al. The efficiency and safety of anti-*Helicobacter pylori* therapy in patients with concomitant chronic hepatitis C. *Therapeutic Archive.* 2016;4:75-81 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688475-81
16. Юренев Г.Л., Парцвания-Виноградова Е.В., Андреев Д.Н. и др. Оценка эффективности и безопасности гибридной схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Терапевтический архив.* 2018;90(8):33-9 [Yurenev GL, Partsvania-Vinogradova EV, Andreev DN, et al. Evaluation of the efficacy and safety of the hybrid scheme for eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Therapeutic Archive.* 2018;90(8):33-9 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890833-39
17. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т. и др. Эффективность и безопасность применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: проспективное рандомизированное сравнительное исследование. *Терапевтический архив.* 2018;90(8):27-32 [Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT, et al. Efficacy and safety of the use rebamipide in the scheme of triple eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: a prospective randomized comparative study. *Therapeutic Archive.* 2018;90(8):27-32 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890827-32
18. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Эмбутниекс Ю.В. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg) как инструмент для оценки и улучшения клинической практики в Москве. *Терапевтический архив.* 2020;92(2):12-8 [Bordin DS, Voynovan IN, Embutnieks YV, et al. European registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg) as a tool to evaluate and improve clinical practice in Moscow. *Therapeutic Archive.* 2020;92(2):12-8 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.02.000567
19. Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А. и др. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2011;21(2):37-42 [Dehnych NN, Kostyakova EA, Punin AA, et al. *H. pylori* antibiotic resistance: results of a microbiological regional study. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2011;21(2):37-42 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890827-32
20. Лазебник Л.Б., Белоусова Н.Л., Бордин Д.С. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Москве и прополис как средство, повышающее эффективность эрадикации. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012;8:10-4 [Lazebnik LB, Belousova NL, Bordin DS, et al. *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in Moscow and propolis as a means of increasing the effectiveness of eradication. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2012;8:10-4 (In Russ.)].
21. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Шакалите Ю.Д. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012;8:15-7 [Osipenko MF, Bikbulatova EA, Shakalite YuD, et al. Resistance of *Helicobacter pylori* to clarithromycin in Novosibirsk. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2012;8:15-7 (In Russ.)].
22. Абдулхаков Р.А., Абузарова Э.Р., Абдулхаков С.Р. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Казани. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012;8:24-9 [Abdulkhakov RA, Abuzarova ER, Abdulkhakov SR, et al. Resistance of *Helicobacter pylori* to clarithromycin in Kazan. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2012;8:24-9 (In Russ.)].
23. Саблин О.А., Михайлов Н.В., Юрин М.В. и др. Первичная резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам в Санкт-Петербурге. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012;8:18-23 [Sablin OA, Mikhailov NV, Yurin MV, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in St. Petersburg. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2012;8:18-23 (In Russ.)].
24. Reva I, Takano T, Higuchi W, et al. Virulence genotypes and drug resistance of *Helicobacter pylori* from Vladivostok, Russia: another feature in the Far East. *Microbiol Immunol.* 2012;56(3):198-202. doi: 10.1111/j.1348-0421.2011.00425.x
25. Симаненков В.И., Захарова Н.В., Жебрун А.Б. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования. *Лечащий врач.* 2015;4:91-5 [Simanenkova VI, Zakharova NV, Zhebrun AB, et al. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* according to the results of bacteriological testing. *Attending doctor.* 2015;4:91-5 (In Russ.)].
26. Дехнич Н.Н., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. и др. Чувствительность штаммов *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам в г. Смоленске в 2015–2016 гг. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(6):24-31 [Dehnych NN, Ivanchik NV, Kozlov RS, et al. The sensitivity of *Helicobacter pylori* strains to antimicrobial agents in Smolensk in 2015–2016. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2016;26(6):24-31 (In Russ.)].
27. Калугин А.А., Степченко А.А., Воропаев Е.В. и др. Частота выявления полиморфизма генов *Helicobacter pylori*, ассоциированных с устойчивостью к кларитромицину. *Курский научно-практический вестн. «Человек и его здоровье».* 2016;3:17-21 [Kalugin AA, Stepenchenko AA, Voropaev EV, et al. Frequency of detection of polymorphism of *Helicobacter pylori* genes associated with clarithromycin resistance. *Kursk scientific and practical bulletin "Man and his health".* 2016;3:17-21 (In Russ.)].
28. Dekhnych N, Ivanchik N, Kozlov R, et al. Dynamics of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* isolates in the Smolensk region of Russian Federation. *Helicobacter.* 2018;23(6):e12545. doi: 10.1111/hel.12545
29. Маев И.В., Андреев Д.Н., Говорун В.М. и др. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* в Европейской части Российской Федерации: первые результаты. *Терапевтический архив.* 2020; 92(8):24-8 [Maev IV, Andreev DN, Govorun VM, et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in the European part of the Russian Federation: first results. *Therapeutic Archive.* 2020;92(8):24-8 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.08.000761
30. Дехнич Н.Н., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. и др. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* в Смоленске. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2018;20(1):42-8 [Dehnych NN, Ivanchik NV, Kozlov RS, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Smolensk. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2018;20(1):42-8 (In Russ.)]. doi: 10.36488/cmasc.2018.1.42-48
31. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.0, 2018. www.eucast.org
32. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*. *Клин. мед.* 2013;91(8):4-12 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN, et al. Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection. *Klin. Med.* 2013;91(8):4-12 (In Russ.)].
33. Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter.* 2017;22(4). doi: 10.1111/hel.12392
34. Safavi M, Sabourian R, Foroumadi A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current and future insights. *World J Clin Cases.* 2016;4(1):5-19. doi: 10.12998/wjcc.v4.i1.5
35. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(4):514-33. doi: 10.1111/apt.13497
36. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, et al. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology.* 2018;155(5):1372-1382.e17. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.007
37. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(1):55-70 [Ivashkin VT, Mayev IV, Lapina TL, et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2018;28(1):55-70 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
38. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(1):49-70 [Ivashkin VT, Maev IV, Tsar'kov PV, et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian So-

- ciety of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2020;30(1):49-70 (In Russ.)). doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
39. Perez Aldana L, Kato M, Nakagawa S, et al. The relationship between consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance. *Helicobacter*. 2002;7:306-9.
40. Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al.; Study Group participants. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013;62(1):34-42. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302254
41. Maev I, Andreev D, Kucheryavyy Yu, Dicheva D. Molecular mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Archiv EuroMedica*. 2013;2:27-9.
42. Hu Y, Zhang M, Lu B, Dai J. *Helicobacter pylori* and Antibiotic Resistance, A Continuing and Intractable Problem. *Helicobacter*. 2016;21(5):349-63. doi: 10.1111/hel.12299
43. Center for Disease Dynamics, Economics & Policy (cddep.org), 2020. Retrieved from: <https://resistancemap.cddep.org/AntibioticUse.php>

Поступила 15.06.2020

Организация оказания медицинской помощи больным COVID-19 в неинфекционном стационаре г. Москвы: опыт перепрофилирования

И.Г. Никитин^{1,2}, А.В. Мелехов^{1,2}, М.А. Сайфуллин^{1,2}, С.С. Агафонов¹, С.А. Бедрицкий¹, А.А. Вишнянский¹, Н.А. Гуляева¹, Э.Р. Гусейнов¹, Н.А. Ермаков¹, Е.А. Зорин¹, Ю.В. Королева¹, Д.В. Кудрявцев¹, А.П. Маневский¹, А.А. Неговский¹, В.С. Петровичев¹, Б.Э. Рудаков¹, А.И. Рулева¹, А.Б. Серебряков¹, А.Р. Ситников¹, Н.Ф. Федосова¹, Е.В. Хаммад¹, А.А. Аврамов¹, А.И. Агаева², К.Ю. Голубых²

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр "Лечебно-реабилитационный центр"» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Резюме

Цель. Провести анализ работы ФГАУ «НМИЦ "Лечебно-реабилитационный центр"» в период подъема заболеваемости COVID-19. Подробно описать методологию подготовки и организацию работы учреждения во время перепрофилирования.

Материалы и методы. За период с 13.04.2020 по 10.06.2020 медицинская помощь оказана 354 больным с COVID-19 [возраст 59 (49–70) лет, 56% женщин, индекс массы тела 28,5 (24,9–32,2) кг/м²], госпитализированным на 8-й (6–11) день болезни. Продолжительность госпитализации составила 16 (14–20) койко-дней.

Результаты. При поступлении сумма баллов по шкале NEWS составила 2 (1–4); у выживших больных – 2 (1–3), у умерших – 6 (4–7), $p=0,0001$. Прогностическая точность шкалы оказалась очень хорошей (площадь под ROC-кривой 0,819). 69 (19,5%) пациентов получали лечение в отделении реанимации в течение 7 (4–13) койко-дней. За время работы умерли 13 пациентов, у 11 из них COVID-19 являлся прямой или косвенной причиной смерти. Общая внутрибольничная летальность составила 3,67%, от COVID-19 – 3,1%. За время работы среди сотрудников, оказывавших медицинскую помощь больным с COVID-19, зарегистрировано 17 случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией (2,67%). Кроме того, инфицированы 4 сотрудника, не контактировавших с пациентами; 7 сотрудников заболели до открытия ЛРЦ для работы с пациентами с COVID-19. Никто из заболевших сотрудников не умер.

Заключение. Наш опыт говорит о возможности быстрого решения организационных задач, стоящих перед системой здравоохранения в период пандемии новой коронавирусной инфекции, с хорошим результатом, характеризующимся низкой смертностью госпитализированных больных и низкой заболеваемостью сотрудников, оказывающих медицинскую помощь.

Ключевые слова: COVID-19, пандемия, организация здравоохранения, внутрибольничная летальность, заболеваемость медицинских работников.

Для цитирования: Никитин И.Г., Мелехов А.В., Сайфуллин М.А. и др. Организация оказания медицинской помощи больным COVID-19 в неинфекционном стационаре г. Москвы: опыт перепрофилирования. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (11): 31–37. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000838

Organizing the medical care for the COVID-19 patients in non-infectious Moscow hospital: reassignment experience

I.G. Nikitin^{1,2}, A.V. Melekhov^{1,2}, M.A. Sayfullin^{1,2}, S.S. Agafonov¹, S.A. Bedritskiy¹, A.A. Vishninskiy¹, N.A. Gultiaeva¹, E.R. Guseynov¹, N.A. Ermakov¹, E.A. Zorin¹, Yu.V. Koroleva¹, D.V. Kudryavtsev¹, A.P. Manevskiy¹, A.A. Negovskiy¹, V.S. Petrovichev¹, B.E. Rudakov¹, A.I. Ruleva¹, A.B. Serebryakov¹, A.R. Sitnikov¹, N.F. Fedosova¹, E.V. Khammad¹, A.A. Avramov¹, A.I. Agaeva², K.Y. Golubych²

¹National Medical Research Center of Treatment and Rehabilitation, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Aim. To present the results of work of National Medical Research Center of Treatment and Rehabilitation, reassigned for COVID-19 patients' treatment during pandemic. Run-up methodology, procedures and working process organization are detailed.

Materials and methods. 354 COVID-19 patients were treated from 13.04.2020 to 10.06.2020 [age 59 (4–70) years, 56% women, body mass index 28.5 (24.9–32.2) kg/m²]. Patients were admitted at 8 (6–11) day of sickness. In-hospital stay was 16 (14–20) days.

Results. NEWS scale at the day of admittance was 2 (1–4); 2 (1–3) in patients discharged alive and 6 (4–7) in died patients, $p=0.0001$. So prognostic accuracy of NEWS scale was confirmed as very well (area under ROC-curve = 0.819). 69 patients (19.5%) were treated at intensive care department for 7 (4–13) days. 13 patients died, 11 of them had COVID-19 as direct or indirect cause of death. Total in-hospital mortality was 3.67%, in-hospital mortality of COVID-19 patients – 3.1%. 17 healthcare workers (HCW), contacted with COVID-19 patients were infected (2.67%). 4 HCW, who had no direct contact with patients were also infected and 7 HCW were infected before the first patient was admitted. No one of them died.

Conclusion. Complex tasks of healthcare organization during COVID-19 pandemic can be solved quickly with acceptable quality, characterized by low levels of patients' mortality and HCW infection.

Keywords: COVID-19, pandemic, medical care organization, in-hospital mortality, healthcare workers infection.

For citation: Nikitin I.G., Melekhov A.V., Sayfullin M.A., et al. Organizing the medical care for the COVID-19 patients in non-infectious Moscow hospital: reassignment experience. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (11): 31–37. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000838

АИС – автоматическая информационная система
ГЗ – грязная зона
ДН – дыхательная недостаточность
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ЛРЦ – лечебно-реабилитационный центр
ЛФК – лечебная физическая культура

ОР – отделение реанимации
СИЗ – средства индивидуальной защиты
ЧЗ – чистая зона
NEWS (National Early Warning Score) – шкала раннего предупреждения

Введение

Рост заболеваемости COVID-19 в Москве потребовал принятия решений, направленных как на предотвращение быстрого распространения заболевания, так и обеспечение доступности медицинской помощи заболевшим. Уже в марте стало очевидно, что имеющиеся в городе ресурсы инфекционной службы (в 2019 г. в Москве – 2461 койка [1]) будут

недостаточными, в связи с чем приняли решение о перепрофилировании части лечебных учреждений и строительстве инфекционной больницы [2]. Помимо муниципальных, перепрофилированы учреждения федерального подчинения общей численностью 6464 койко-места, в том числе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр "Лечебно-реабилитационный центр"» Минздрава России (ЛРЦ) [3]. Таким образом, значительное количество лечебно-профилактических учреждений столкнулось с серьезной организационной проблемой, потребовавшей быстрого решения. Описание опыта перепрофилирования ЛРЦ может оказаться полезным, учитывая неопределенность дальнейшего хода пандемии и возможную необходимость повторения подобных мероприятий во время второй волны распространения коронавируса.

Сведения об авторах:

Никитин Игорь Геннадиевич – д.м.н., проф., дир. ФГАУ НМИЦ ЛРЦ, зав. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-1699-0881

Сайфуллин Мухаммад Абдулфаринович – к.м.н., доц. каф. инфекционных болезней у детей педиатрического фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», инфекционист ФГАУ НМИЦ ЛРЦ. ORCID: 0000-0003-1058-3193

Агафонов Сергей Сергеевич – зав. отд-нием эндоскопии ФГАУ НМИЦ ЛРЦ. ORCID: 0000-0001-7419-9874

Бедрицкий Станислав Александрович – зав. отд-нием функциональной диагностики ФГАУ НМИЦ ЛРЦ. ORCID: 0000-0002-9733-6445

Вишинский Александр Альфредович – зав. отд-нием ультразвуковой диагностики ФГАУ НМИЦ ЛРЦ. ORCID: 0000-0001-5796-7739

Гулятьева Надежда Анатольевна – зав. приемным отд-нием ФГАУ НМИЦ ЛРЦ. ORCID: 0000-0002-5917-0077

Гусейнов Эльдар Ражиудинович – зав. поликлиникой ФГАУ НМИЦ ЛРЦ. ORCID: 0000-0001-8693-6114

Ермаков Николай Александрович – к.м.н., зам. дир. по хирургии ФГАУ НМИЦ ЛРЦ. ORCID: 0000-0002-1271-7960

Зорин Евгений Александрович – к.м.н., зав. хирургическим отд-нием ФГАУ НМИЦ ЛРЦ. ORCID: 0000-0002-0624-540X

Королева Юлия Владимировна – зав. отд-нием анестезиологии и реанимации №2 ФГАУ НМИЦ ЛРЦ. ORCID: 0000-0002-9354-0828

Кудрявцев Дмитрий Владимирович – зав. отд-нием кардиореанимации ФГАУ НМИЦ ЛРЦ. ORCID: 0000-0002-4078-2559

Маневский Александр Петрович – д.м.н., первый зам. дир. ФГАУ НМИЦ ЛРЦ. ORCID: 0000-0003-1739-8556

Неговский Андрей Александрович – зав. отд-нием анестезиологии и реанимации №1 ФГАУ НМИЦ ЛРЦ. ORCID: 0000-0001-6582-6565

Петровичев Виктор Сергеевич – к.м.н., зав. отд-нием томографии ФГАУ НМИЦ ЛРЦ. ORCID: 0000-0002-8391-2771

Рудаков Борис Эдуардович – к.м.н., рук. Центра восстановительной медицины и реабилитации ФГАУ НМИЦ ЛРЦ. ORCID: 0000-0002-4033-3737

Рулёва Анна Игоревна – эпидемиолог ФГАУ НМИЦ ЛРЦ. ORCID: 0000-0002-3515-2325

Серебряков Антон Борисович – к.м.н., зав. ортопедическим отд-нием ФГАУ НМИЦ ЛРЦ. ORCID: 0000-0002-0122-0588

Ситников Андрей Ростиславович – к.м.н., зав. нейрохирургическим отд-нием ФГАУ НМИЦ ЛРЦ. ORCID: 0000-0001-7309-0391

Федосова Наталья Федоровна – к.м.н., зав. клин.-диагностич. лаб. ФГАУ НМИЦ ЛРЦ. ORCID: 0000-0002-0813-4279

Хаммад Екатерина Викторовна – к.м.н., зав. отд-нием терапии №2 ФГАУ НМИЦ ЛРЦ. ORCID: 0000-0001-5038-8726

Аврамов Александр Александрович – анестезиолог ФГАУ НМИЦ ЛРЦ. ORCID: 0000-0001-6055-3289

Агаева Анастасия Исмаиловна – студент ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-7559-135X

Голубых Константин Юрьевич – студент ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-4093-4639

Материалы и методы

Задачи и методология перепрофилирования

ЛРЦ – многопрофильное учреждение, оказывающее плановую медицинскую помощь, в том числе высокотехнологичную. Круглосуточный коечный фонд ЛРЦ на 09.01.2020 – 353 койки, в том числе стационарные – 337 коек, реанимации и интенсивной терапии – 16 коек. Последний пациент перед перепрофилированием выписан 05.04.2020.

В процессе перепрофилирования были поставлены следующие задачи:

- разграничение шлюзами отделений стационара на «чистую» (ЧЗ) и «грязную» (ГЗ) зону;
- оснащение сотрудников средствами индивидуальной защиты (СИЗ) и их обучение правилам надевания и снятия СИЗ, работы в ГЗ, экстренной профилактике при аварийных ситуациях;
- разработка графика работы персонала ЧЗ и ГЗ с соблюдением норм труда и отдыха;
- установка автоматических информационных систем (АИС), обеспечивающих взаимодействие с системой городского здравоохранения («Стационар» и «ЕМИАС-реестр»);
- организация сортировки и логистики пациентов на этапе приемного отделения;
- обеспечение пациентов с дыхательной недостаточностью (ДН) адекватной оксигенотерапией;
- организация работы лаборатории, диагностических служб;
- обеспечение пациентов лечебным питанием;
- проведение медицинского наблюдения за персоналом;
- оптимизация бумагооборота в условиях жесткого протоколэпидемического режима;
- утилизация отходов.

Территориальное планирование. Имеющееся в ЛРЦ количество реанимационных коек, оборудованных аппара-

Контактная информация:

Мелехов Александр Всеволодович – д.м.н., доц., гл. терапевт ФГАУ НМИЦ ЛРЦ. Тел.: +7(903)742-98-96; e-mail: AMelekhov@med-rf.ru; ORCID: 0000-0002-1637-2402

тами искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и системами мониторинга (16), а также возможность кислородного обеспечения (исходя из требования не менее 70% от задействованных коек [4]) определили общее количество койко-мест, которые можно безопасно и эффективно развернуть на нашей базе, – 145, с возможностью расширения до 350 коек в случае более массовой госпитализации. Поэтому из 7 отделений, расположенных в ГЗ, развернуто 3, по 40 койко-мест при 1–2-местном размещении пациентов в палатах.

Одно из отделений имело наиболее разветвленную систему магистральной подачи кислорода (консоли у 16 койко-мест), дополнительно установлено 5 мобильных кислородных концентраторов. Это отделение выделено для размещения пациентов с ДН, нуждающихся в длительной малопоточной кислородотерапии. Дополнительно для пациентов средней степени тяжести, кислородзависимых выполнено переоборудование оперблока на 9 койко-мест, оснащенных мониторами и центральной подачей кислорода для обеспечения высокопоточной кислородотерапии.

Разделение каждого этажа здания стационара на ЧЗ и ГЗ произведено с помощью возведения гипсокартонных стен с их последующей защитой от влаги и герметизацией пластиковой пленкой. Имевшиеся на границе зон помещения соединены проходами для создания 5 пропускных шлюзов, зонированных на помещения для первичной аэрозольной обработки, снятия СИЗ и личной гигиены (душ, туалет); **рис. 1 (см. на цветной вкладке).**

Маршрутизация пациентов, работа приемного отделения. Маршрутизация пациентов осуществлялась врачами приемного отделения на основании разработанной в 2012 г. в Великобритании специализированной «шкалы раннего предупреждения» – National Early Warning Score (NEWS) [5–7]. Пациенты, суммарно набравшие по шкале NEWS 7 баллов и более либо набравшие 3 балла по любому из оцениваемых параметров, осматривались реаниматологом в приемном отделении и направлялись в отделение реанимации (ОР). При сумме 5–6 баллов больные госпитализировались в палаты, оборудованные кислородной линией, 1–4 балла – в остальные палаты.

Для увеличения пропускной способности приемного отделения электрокардиографии лабораторные анализы проводились пациентам уже после их транспортировки в ОР или линейное отделение. В приемном отделении проводили опрос больного, сокращенный физикальный осмотр, измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений автоматическим тонометром, частоты дыхательных движений, SpO_2 , производили забор мазка из слизистой ротоглотки. Биологический материал хранился в холодильнике приемного отделения до его отправки в лабораторию.

Результаты осмотра заносились медицинской сестрой в формализованные опросники, которые вместе с паспортом, медицинским полисом, результатами ранее проведенных обследований больного сканировались и передавались по внутрибольничной сети. Посты регистраторов, оформляющих историю болезни в АИС «Интрамед», оборудованные также АИС «Стационар» и АИС «ЕМИАС-реестр», вынесены в ЧЗ для уменьшения количества персонала, контактирующего с пациентами, и расхода СИЗ. Организовано 6 рабочих мест для врачебно-сестринских бригад в ГЗ приемного отделения и 6 постов регистраторов в ЧЗ.

Работа диагностических служб. Лабораторное оборудование, необходимое для проведения клинического анализа крови, биохимических и иммунохимических исследований, размещено в экспресс-лабораторию, находящуюся в ГЗ

стационара. Другие лабораторные исследования выполнялись сторонними организациями. Биоматериал во внешние учреждения транспортировался с соблюдением СП 1.3.3118–13. Результаты лабораторного обследования размещались во внутрибольничной сети.

Всем поступавшим больным проводили мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки 64-срезовым сканером, если это исследование не было сделано в течение текущих суток. При необходимости выполнялась мультиспиральная компьютерная томография других органов.

Для снижения лучевой нагрузки на пациентов и обеспечения как можно более длительной бесперебойной круглосуточной работы сканера в ГЗ (возможности технического обслуживания ограничены) выбраны оптимальные параметры его настройки.

Из многочисленных методов функциональной диагностики, имевшихся в ЛРЦ, оставлены только те, которые могли быть востребованы у пациентов с COVID-19, остальная техника законсервирована в нерабочих помещениях. Электрокардиографы, имевшиеся во всех отделениях, включая ОР и приемное, исходно объединены во внутрибольничную сеть, что позволяло анализировать электрокардиограммы в ЧЗ.

Задействовано 2 аппарата для ультразвукового исследования сердца и периферических сосудов и 1 аппарат для ультразвукового исследования органов брюшной полости и малого таза.

Важнейшей задачей являлось обеспечение защиты пациентов, независимо от их статуса COVID-19, и врачей-эндоскопистов [8]. Все интервенционные вмешательства на нижних дыхательных путях выполнялись сотрудниками в СИЗ, дополненных лицевыми щитками. Это делало невозможным использование фибробронхоскопов, могли использоваться только видеобронхоскопы. При средней загрузке 3–4 бронхоскопии в день требовалась многократная обработка видеобронхоскопа. Эти ограничения побудили к созданию устройства переноса изображения с помощью экрана мобильного телефона, позволившего использовать фибробронхоскопы. Устройство протестировано при 15 бронхоскопиях различной степени сложности (санационные бронхоскопии, пункционная трахеостомия, контроль правильности установки интубационной трубки). Его использование позволило значительно сократить время нахождения сотрудников эндоскопии в ГЗ за счет использования трех бронхоскопов вместо одного и уменьшения времени санации, улучшить качество санации бронхиального дерева за счет более широкого терапевтического канала у фибробронхоскопов, проводить фото- и видеофиксацию процедур.

Все диагностические методики были доступны круглосуточно. Аппаратура размещалась в ГЗ и обрабатывалась после каждого пациента в изолированном помещении.

Документооборот. Оригиналы подписанных информированных согласий, копии документов больного, листы назначений хранили в виде сброшюрованной истории болезни в ГЗ линейных отделений. Осмотры, дневники, эпикризы, протоколы врачебных комиссий оформлялись во внутрибольничной АИС «Интрамед», преимущественно из ЧЗ. После выписки или смерти пациента эти документы распечатывались и подшивались в истории болезни.

Профилактика инфицирования сотрудников и членов их семей. В качестве СИЗ использовались одноразовые комбинезоны в сочетании с защитными очками, респираторами уровня FFP2 и выше или полнолицевыми масками, дополненными *hepa*-фильтрами.

До начала работы с пациентами проведены учения по использованию СИЗ. Особое внимание уделено порядку передвижения в ГЗ, проработаны правила нахождения в шлюзе и порядок снятия СИЗ.

В ГЗ сотрудники находились посменно, меняясь 1 раз в 6 ч. При завершении каждой смены через каждый шлюз выходили из ГЗ 6–10 человек, что занимало до полутора часов. Столько же сотрудников заходили на смену из ЧЗ, однако при этом прохождение шлюза занимало минуты. Все вышесказанное потребовало разработки протокола перемещения персонала и материалов через шлюз и организации места ожидания в ГЗ.

Часть сотрудников, непосредственно контактирующих с пациентами в ГЗ, не имели условий для изоляции по месту жительства. Для таких сотрудников в палатах ЧЗ развернуто общежитие (см. рис. 1 на цветной вклейке). С одной стороны, это создавало благоприятные условия для распространения инфекции в условиях совместного проживания, с другой – защищало родственников сотрудников и уменьшало их тревожность.

Организация питания, утилизация отходов и дезинфекция. Заключили договор о поставке еды больным в одноразовых контейнерах порционно, по типу «таблет-питание». Питание доставлялось в ЧЗ и передавалось через шлюз. Аналогично передавались медикаменты и расходные материалы. Пищевые отходы дезинфицировались с помощью хлорсодержащего дезинфицирующего средства. Все емкости после принятия пищи утилизировались как отходы класса В в соответствии с СанПиН 2.1.7.2790–10 [9].

Результаты

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, для сравнения мерных признаков использован метод Манна–Уитни.

Первые пациенты госпитализированы 13.04.2020, последнее поступление – 29.05.2020. Последний пациент выписан 10.06.2020. Всего за время работы медицинская помощь оказана 354 больным. Динамика поступления/выбытия и состояние госпитализированных пациентов представлены на рис. 2 (см. на цветной вклейке). График загрузки оказался достаточно плавным: за сутки поступали 7 (4–10) пациентов (от 0 до 34).

39 пациентов переведены из лечебного учреждения, где получали химио- и/или лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований. Кроме того, госпитализированы 14 больных с COVID-19, проживающих в интернатах для ветеранов труда, психоневрологическом интернате. Это обусловило специфическую коморбидность данной части больных.

Возраст госпитализированных пациентов составил 59 (49–70) лет, среди них 56% женщин, возраст мужчин и женщин статистически значимо не отличался. Пациенты попадали в стационар на 8-й (6–11-й) день болезни. Более половины пациентов имели избыточную массу тела или ожирение: индекс массы тела в момент поступления составлял 28,5 (24,9–32,2) кг/м².

В лечебную программу входили соблюдение постельного или палатного режима, дезинтоксикация (преимущественно оральная гидратация с максимальным ограничением внутривенного введения жидкостей), лекарственная терапия, назначавшаяся согласно рекомендациям Минздрава России [10], и ранняя реабилитация пациентов. За время работы при назначении препаратов *off-label* серьезных нежелательных эффектов, связанных с лекарственной терапией, отмечено

не было. Также не зафиксировано значимых кровотечений у больных при назначении профилактических и лечебных доз низкомолекулярного гепарина.

Одному пациенту с уретеролитиазом, острым обструктивным пиелонефритом наложена нефростома. У одной пожилой коморбидной пациентки после падения диагностирован перелом шейки бедра, выбрана консервативная тактика ведения.

За время работы выполнено 1426 исследований мазков из ротоглотки на РНК SARS-CoV-2 (в среднем 4 на пациента). На момент поступления тест был положительным у 182 (51,4%) пациентов. Хотя бы один положительный результат теста за весь срок госпитализации получен у 241 (68,1%) пациента. У 106 (29,9%) пациентов новая коронавирусная инфекция установлена на основании совокупности эпидемиологических, клинических, инструментальных и лабораторных данных. Еще у 7 (2,0%) пациентов диагноз COVID-19 исключен.

297 пациентов выписаны после получения двух отрицательных результатов ПЦР-исследования, полученных с интервалом ≥ 24 ч. Отправлены спецтранспортом на амбулаторное долечивание в домашней самоизоляции до получения двух отрицательных мазков после стабилизации самочувствия и состояния 13 пациентов.

В связи с обратным перепрофилированием 30 пациентов, нуждающихся в продолжении стационарного лечения, переведены в общегородскую больницу сеть.

Продолжительность госпитализации составила 16 (14–20) койко-дней.

Состояние большинства пациентов было удовлетворительным, стабильным, при поступлении сумма баллов по шкале NEWS составила 2 (1–4); рис. 3 (см. на цветной вклейке). При этом предсказательная ценность шкалы NEWS оказалась весьма высокой. Сумма баллов NEWS в момент поступления отмечена статистически значимо меньшей у выживших больных по сравнению с умершими [2 (1–3) против 6 (4–7), $p=0,0001$]. При оценке прогностической точности шкалы площадь под ROC-кривой оказалась равна 0,819 (точность оценивается как очень хорошая).

Особенности ведения пациентов в отделении реанимации. ОР развернуто на 25 койках – 16 реанимационных и 9 переоборудованных в оперблоке. За время работы в отделении получали лечение 69 пациентов (19,5% от всех госпитализированных). Оксигенотерапия через назальную канюлю проводилась 19 из них, высокопоточная оксигенотерапия – 23, ИВЛ – 29 (42%). Продолжительность пребывания в ОР составила 7 (4–13) койко-дней.

Высокопоточная оксигенотерапия хорошо переносилась пациентами с тяжелым поражением легких (КТ-3) и являлась наиболее безопасным для медицинского персонала методом неинвазивной вентиляции, минимизировавшим аэрозольпродуцирование.

При прогнозируемом увеличении длительности ИВЛ более 7 дней пациентам выполнялась чрескожная пункционная трахеостомия под видеоконтролем, минимально – через 2 сут от момента интубации, максимально – через 5 сут.

Режимы ИВЛ устанавливались согласно методическим рекомендациям Минздрава России [11]. Из 29 пациентов, которым за время работы отделения проводилась ИВЛ, осложнения в виде спонтанного пневмоторакса (вероятно, вследствие баротравмы легких) развились лишь у двоих. Респираторная терапия проводилась пациентам в prone-позиции. Время нахождения в prone-позиции варьировало от 3 до 16 ч/сут.

Течение COVID-19 у пациентов с критическим повреждением легких (80–90% объема, КТ-4), как правило, сопровождалось развитием синдрома полиорганной недостаточ-

Половозрастные характеристики участников исследований, изучавших внутрибольничную летальность больных с COVID-19, их статистическая мощность и результаты

Источник	Страна	n	Возраст, лет, Me (IQR) или $m \pm SD$	Доля женщин, %	Летальность
Собственные данные		354	59 (49–70)	56	3,1
[12]	Италия	1581	63 (56–70)	18	26
[13]	Испания	1069			12,3
[14]	Испания	2075	67,6 $\pm$ 15,5	39,5	14,5
[15]	Испания	2226	61 (46–78)	51,8	20,7
[16]	Великобритания	800	69 (59–76)	44	28
[17]	США	200	64 (50–73,5)	51	24
[18]	США	1438	63	40,3	20,3
[19]	Китай	179	57,6 $\pm$ 13,7	45,8	11,7
[20]	Китай	245	53,95 $\pm$ 16,90	53,47	13,5
[21]	Китай	343	62 (48–69)	50,3	3,8
[22]	Китай	545	60 (48–69)	49,1	16,5
[23]	Иран	2957	54,8 $\pm$ 16,9	46,3	10,2

ности, сепсисом. Для их лечения применялись различные методы экстракорпоральной коррекции гомеостаза. Заместительная почечная терапия проводилась как по почечным, так и по внепочечным показаниям с хорошим эффектом. Метод ультрагемодиализации применялся у 9 крайне тяжелых пациентов. Двум пациентам в связи с развитием острого канальцевого некроза эти процедуры проводились неоднократно, до достижения полного разрешения острой почечной недостаточности. У 2 крайне тяжелых пациентов с развитием тяжелого синдрома системной воспалительной реакции применялся плазмаферез.

Всем пациентам, находящимся на самостоятельном дыхании, проводились тренировки дыхательной мускулатуры (побудительная спирометрия), занятия дыхательной гимнастикой с инструкторами лечебной физической культуры (ЛФК). Всем пациентам, находящимся на ИВЛ, проводились кинезиотерапия, пассивная гимнастика по конечностям с инструкторами ЛФК, повороты туловища каждые 2 ч в латеропозиции, профилактика пролежней в prone-позиции. Пациентам в некротическом состоянии на ИВЛ проводились сеансы реабилитации на тренажере «Мотомед». По мере увеличения активности пациентов методисты ЛФК выполняли с больными дыхательные упражнения, упражнения на малые мышечные группы, обучали присаживанию, пользованию прикроватным стульчаком, вставанию и ходьбе около кровати. Длительность сеанса составляла по 10–20 мин в день в зависимости от тяжести состояния пациента.

Внутрибольничная летальность. За время работы умерли в стационаре 13 пациентов, у 11 из них COVID-19 являлся прямой или косвенной причиной смерти. Один пациент скончался от острого панкреонекроза (досуточная летальность), одна больная – от повторного инфаркта миокарда. Оба пациента госпитализированы с направительным диагнозом «пневмония», коронавирусная инфекция исключена клинически, рентгенологически и лабораторно.

Один пациент в крайне тяжелом состоянии переведен в другой стационар для проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации, где через несколько дней скончался. Переведены в другие лечебно-профилактические учреждения непосредственно перед завершением работы ЛРЦ в качестве инфекционного госпиталя 20 пациентов, требующих продолжения стационарного лечения. Трое из них также скончались.

Таким образом, общая внутрибольничная летальность составила 3,67%, от COVID-19 – 3,1%. С учетом пациентов, умерших в других учреждениях после перевода, летальность от COVID-19 составила 4,8%.

Заболеваемость медицинского персонала. Подсчет доли заболевших сотрудников проводился с учетом того, что количество персонала, необходимого в ГЗ и ЧЗ, менялось в соответствии с загрузкой стационара, график работы оптимизировался, некоторые сотрудники по желанию уходили в простой или в отпуск, заболевали, другие возвращались к работе. Некоторые работали только в ГЗ, некоторые – только в ЧЗ, некоторые меняли место работы, поэтому пришлось исходить из максимального количества одновременно задействованного персонала, непосредственно контактировавшего с пациентами с COVID-19: это 239 врачей, 397 человек среднего медицинского персонала и прочих сотрудников.

За время работы с пациентами с новой коронавирусной инфекцией среди сотрудников ЛРЦ, оказывавших им медицинскую помощь, зарегистрировано 17 случаев заболевания COVID-19 (2,67%). Кроме того, инфицированы 4 сотрудника, не контактировавшие с пациентами и не посещавшие ГЗ; 7 сотрудников заболели до открытия ЛРЦ для работы с пациентами с COVID-19.

Из 28 заболевших сотрудников 14 госпитализированы в ЛРЦ (1 – с легкой формой, без пневмонии, в связи с невозможностью изоляции по месту жительства, 12 – со среднетяжелой формой без ДН, 1 – со среднетяжелой пневмонией, осложненной ДН). Одна сотрудница госпитализирована со среднетяжелой формой заболевания в другой стационар. Никто из заболевших сотрудников не умер.

Обсуждение

В таблице сопоставляются результаты исследований внутрибольничной летальности больных с COVID-19, проведенных в различных регионах мира. Как видно, показатели существенно отличаются, что отражает различия проанализированных когорт в отношении пола, возраста, коморбидности, тяжести состояния госпитализированных пациентов. Аналогичных данных в российских источниках нам обнаружить не удалось. Тем не менее можно говорить о том, что наиболее низкие значения летальности пациентов с новой ко-

ронавирусной инфекцией за время лечения в ЛРЦ отражают качественную организацию оказания медицинской помощи.

Отечественные данные о заболеваемости медицинского персонала в период пандемии COVID-19 в доступных источниках нами не обнаружены. Зарубежные публикации, посвященные этому вопросу, представляют существенно различающиеся показатели: 1,1–3,8–29% в Ухани [24–26], 6% в Нидерландах [27], 3,4% в Италии [28], 3–11% в США [29], 5–20% в Великобритании [30]. Широкий диапазон колебаний заболеваемости отражает значительно различающиеся подходы к организации здравоохранения, отличия методологии исследований, неодинаковую эпидемиологическую ситуацию в этих регионах. Отмечается схожий уровень инфицирования сотрудников, имевших и не имевших прямой контакт с пациентами с COVID-19, что говорит о том, что заражение от госпитализированных больных менее вероятно, чем заражение сотрудников вне больницы или друг от друга. Это соответствует и нашим собственным наблюдениям.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения. Коечный фонд (число и обеспеченность населения койками различных специальностей). Ч. III. Москва, 2020 г. [Resources and services of medical healthcare organizations. Bed stock (number and provision of the population with beds of various specialties). Part III. Moscow 2020 (In Russ.)]. <https://mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika> от 21.07.2020
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 марта 2020 г. №198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from March 19, 2020, № 198n "About the temporary procedure for organizing the work of medical organizations in order to implement measures to prevent and reduce the risks of the spread of a new coronavirus infection COVID-19" (In Russ.)]. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73669697/>
3. Распоряжение Правительства РФ от 2 апреля 2020 г. №844-р «Об утверждении перечней организаций и их структурных подразделений, осуществляющих медицинскую деятельность, подведомственных федеральным органам исполнительной власти, и частных медицинских организаций, которые перепрофилируются для оказания медицинской помощи пациентам с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19 или с подозрением на новую коронавирусную инфекцию COVID-19 в стационарных условиях» [Order of the Government of the Russian Federation from April 2, 2020, № 844-r "About the approval of the lists of organizations and their structural subdivisions carrying out medical services, subordinate to federal executive authorities and private medical organizations that are being reassigned for provision of medical care to patients with a confirmed diagnosis of new coronavirus infection COVID-19 or with suspicion for new coronavirus infection COVID-19 in the inpatient settings" (In Russ.)]. <http://www.garant.ru/hotlaw/federal/1343391/>
4. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 24.03.2020 №30-1/10/2-24 «О минимальных требованиях к зданиям и помещениям, где планируется организация дополнительных инфекционных коек для лечения пациентов с COVID-19» [Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation from 24.03.2020 № 30-1/10/2-24 "About the minimal requirements for buildings and premises where it is planned to organize additional infectious beds for the treatment of patients with COVID-19" (In Russ.)]. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73754076/>
5. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS): Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Report of a working party. London: RCP, 2012. www.rcplondon.ac.uk/file/32/download?token=5NwjEjYq
6. Sbiti-Rohr D, Kutz A, Christ-Crain M, et al. The National Early Warning Score (NEWS) for outcome prediction in emergency department patients with community-acquired pneumonia: results from a 6-year pro-

Заключение

Пандемия COVID-19 ставит перед системой здравоохранения экстраординарные организационные задачи. Ресурсы инфекционной службы, имеющихся в эпидемиологически благополучный период, оказывается недостаточно при чрезвычайной ситуации, связанной с распространением высококонтагиозной инфекции. Поддержание должного качества медицинской помощи в таких условиях не только требует перепрофилирования части лечебных учреждений, но и заставляет медиков приобретать новые компетенции. Наш опыт говорит о возможности решения этих задач с хорошим результатом, характеризующимся низкой смертностью госпитализированных больных (3,1%) и низкой заболеваемостью сотрудников, оказывающих медицинскую помощь (2,67%).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- spective cohort study. *BMJ Open*. 2016;6:e011021. doi: 10.1136/bmjopen-2015-011021
7. Астафьева М.Н., Багин В.А., Молдованов А.В. и др. Сравнение шкал qSOFA, NEWS и критериев SIRS в прогнозе исходов у пациентов приемного отделения в зависимости от наличия инфекции: результаты проспективного наблюдательного исследования. *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия*. 2019;21(1):18-25. doi: 10.36488/cmac.2019.1.18-25 [Astafyeva MN, Bagin VA, Moldovanov AV, et al. Comparison of the qSOFA and NEWS scores and the SIRS criteria in predicting outcomes in emergency department patients with and without infection: results from a prospective observational study. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2019;21(1):18-25 (In Russ.)]. doi: 10.36488/cmac.2019.1.18-25
8. Wahidi MM, Lamb C, Murgu S, et al. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) statement on the use of bronchoscopy and respiratory specimen collection in patients with suspected or confirmed COVID-19 infection. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2020;24(4):52-4. doi: 10.1097/LBR.0000000000000681
9. СанПиН 2.1.7.2790-10. Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами (утверждены Главным государственным санитарным врачом РФ 09.12.2010) [SanPiN 2.1.7.2790-10. Sanitary and Epidemiological Requirements for Medical Waste Management (approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation from 09.12.2010 (In Russ.)]. <http://base.garant.ru/12183219/>
10. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 7 от 03.06.2020 [Prevention, diagnosis, and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 7 dated from 06/03/2020 (In Russ.)]. https://static0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9C%D0%9A%D0%9A%D0%9A_v7.pdf
11. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации, 2020 [Anesthetic and resuscitation services for patients with the new coronavirus infection COVID-19. Methodological recommendations, 2020 (In Russ.)]. https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/dop-materials/11_05_2020/Metreki_FAR.pdf
12. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81. doi: 10.1001/jama.2020.5394
13. Lara Álvarez MÁ, Rogado Revuelta J, Obispo Portero B, et al. COVID-19 mortality in cancer patients in a Madrid hospital during the first 3 weeks of the epidemic. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(5):202-4. doi: 10.1016/j.medcli.2020.05.005

14. Ayerbe L, Risco C, Ayis S. The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(2):298-301. doi: 10.1007/s11239-020-02162-z
15. Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, et al. A Cohort of Patients with COVID-19 in a Major Teaching Hospital in Europe. *J Clin Med*. 2020;9(6):E1733. doi: 10.3390/jcm9061733
16. Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10241):1919-26. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31173-9
17. Palaodimos L, Kokkinidis DG, Li W, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2020;108:154262. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154262
18. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020;323(24):2493-502. doi: 10.1001/jama.2020.8630.
19. Du RH, Liang LR, Yang CQ, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000524. doi: 10.1183/13993003.00524-2020
20. Liu Y, Du X, Chen J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(1):e6-e12. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002
21. Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1324-29. doi: 10.1111/jth.14859
22. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):110-8. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
23. Rastad H, Karim H, Ejtahed HS, et al. Risk and predictors of in-hospital mortality from COVID-19 in patients with diabetes and cardiovascular disease. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:57. doi: 10.1186/s13098-020-00565-9
24. Lai X, Wang M, Qin C, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019) Infection Among Health Care Workers and Implications for Prevention Measures in a Tertiary Hospital in Wuhan, China. *JAMA Netw Open*. 2020;3(5):e209666. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.9666
25. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42. doi: 10.1001/jama.2020.2648
26. Wong SC, Kwong RT, Wu TC, et al. Risk of nosocomial transmission of coronavirus disease 2019: an experience in a general ward setting in Hong Kong. *J Hosp Infect*. 2020;105(2):119-27. doi: 10.1016/j.jhin.2020.03.036
27. Kluytmans M, Buiting A, Pas S, et al. SARS-CoV-2 infection in 86 healthcare workers in two Dutch hospitals in March 2020. *medRxiv*. 2020:2020.03.23.20041913. doi: 10.1101/2020.03.23.20041913
28. Fusco FM, Pisaturo M, Iodice V, et al. COVID-19 infections among Healthcare Workers in an Infectious Diseases specialized setting in Naples, Southern Italy: results of a cross-sectional surveillance study. *J Hosp Infect*. 2020;105(4):596-600. doi: 10.1016/j.jhin.2020.06.021
29. Team CC-R. Characteristics of health care personnel with COVID-19 – United States, February 12 – April 9, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):477-81. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e6
30. Hunter E, Price DA, Murphy E, et al. First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England. *Lancet*. 2020;395(10234):e77-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30970-3

Поступила 15.08.2020

Опыт применения 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины у ВИЧ-инфицированных пациентов

А.В. Жестков¹, М.О. Золотов¹, А.В. Лямин¹, О.В. Борисова¹, О.Э. Чернова², Л.В. Лимарева¹,
Д.Д. Исмагуллин¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

²ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД», Самара, Россия

Резюме

Цель. Оценить влияние 13-валентной пневмококковой вакцины (ПКВ13) на состав микрофлоры верхних дыхательных путей и показатели иммунной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материалы и методы. В исследование включены 100 больных с ВИЧ-инфекцией. У пациентов проводились иммунологическое обследование (определение уровня CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+ лимфоцитов) и сбор биоматериала с задней стенки глотки для микробиологического исследования. После получения результатов обследований внутримышечно вводилась ПКВ13. Через 7 дней после введения вакцины осуществлялась оценка нежелательных явлений, через 3 мес повторно проводились микробиологическое и иммунологическое обследования.

Результаты. Сразу после введения ПКВ13 болезненность во время введения ощущали 5% пациентов. Местные реакции зарегистрированы у 6 пациентов. У одного участника отмечался подъем температуры до 38,3°C в течение 2 сут. До проведения вакцинопрофилактики у больных высеяно 16 штаммов *Streptococcus pneumoniae*. Через 3 мес после введения ПКВ13 пневмококк выделен и идентифицирован у 8 пациентов. Проведенное до иммунизации иммунологическое обследование лиц, живущих с ВИЧ, выявило нарушения во всех исследуемых клеточных факторах иммунной системы. Через 3 мес после проведения иммунизации медиана уровня всех исследованных популяций и субпопуляций лимфоцитов стала выше довакцинального уровня.

Обсуждение. Использование ПКВ13 у ВИЧ-инфицированных пациентов является безопасным способом профилактики пневмококковых инфекций. Полученные нами результаты подтверждают данные литературы о высоком риске возникновения пневмококковых инфекций у ВИЧ-положительных пациентов. Выявлена тенденция снижения уровня носительства *S. pneumoniae* (в 2 раза с 16 до 8 штаммов) через 3 мес после введения ПКВ13. Обращает на себя внимание высокий уровень носительства энтеробактерий у ВИЧ-положительных пациентов. Отмечается выраженный положительный эффект от использования ПКВ13 у ВИЧ-положительных пациентов на клеточные факторы иммунной системы.

Заключение. Использование ПКВ13 является безопасным и эффективным методом профилактики инфекций, вызванных *S. pneumoniae*.

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*, ПКВ13, вакцинопрофилактика, ВИЧ-инфицированные, энтеробактерии.

Для цитирования: Жестков А.В., Золотов М.О., Лямин А.В. и др. Опыт применения 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (11): 38–44. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000861

Experience with 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in HIV-infected patients

A.V. Zhestkov¹, M.O. Zolotov¹, A.V. Lyamin¹, O.V. Borisova¹, O.E. Chernova², L.V. Limareva¹, D.D. Ismatullin¹

¹Samara State Medical University, Samara, Russia;

²Samara Regional Clinical Center for AIDS Prevention and Control, Samara, Russia

Aim. Evaluate the effect of PCV13 vaccination on the composition of the microflora of the upper respiratory tract and the immune system in HIV-infected patients.

Materials and methods. 100 patients with HIV-infection were included in the study. The patients underwent immunological examination and the collection of biomaterial from the posterior pharyngeal wall for microbiological examination. After obtaining the results of the examinations, PCV13 was intramuscularly administered. 7 days after the introduction of the vaccine, an assessment of adverse events was carried out, after 3 months, microbiological and immunological examinations were repeated.

Results. Immediately after the administration of PCV13, 5% of patients felt pain during the administration. Local reactions were reported in 6 patients. One participant showed a rise in temperature to 38.3°C over 2 days. Before vaccination, 16 strains of *S. pneumoniae* were seeded in patients. 3 months after the administration of PCV13, pneumococcus was isolated in 8 patients. 3 months after immunization, the median level of populations and subpopulations of lymphocytes became higher than the pre-vaccination.

Discussion. Our results show high risk of pneumococcal infections in HIV-positive patients. A tendency towards a decrease in the level of *S. pneumoniae* carriage was revealed 3 months after the administration of PCV13. The high level of enterobacteria carriage in HIV-positive patients is noteworthy. There is a pronounced positive effect from the use of PCV13 in HIV-positive patients on cellular factors of the immune system.

Conclusion. The use of PCV13 is a safe and effective method for the prevention of *S. pneumoniae* infections.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, PCV13, vaccination, HIV-infected, enterobacteria.

For citation: Zhestkov A.V., Zolotov M.O., Lyamin A.V., et al. Experience with 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in HIV-infected patients. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (11): 38–44. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000861

ЛЖВ – лицо, живущее с ВИЧ
НФГОВ – неферментирующие грамотрицательные бактерии
ПКВ13 – 13-валентная пневмококковая вакцина

ППВ23 – 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина
Ig – иммуноглобулин

Проблема ВИЧ-инфекции не теряет своей актуальности более 35 лет. За это время от осложнений данного заболевания погибли более 35 млн человек [1]. К основным заболеваниям, приводящим к смерти лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), относятся: туберкулез (32,4%), другие поражения респираторного тракта (12,0%), болезни печени (8,7%) и пр. [2]. В целом различные поражения бронхолегочной системы встречаются у 25–60% ВИЧ-инфицированных [3]. К типичным осложнениям ВИЧ-инфекции со стороны органов дыхания относятся: туберкулез, пневмония, опухоли (лимфомы), легочная гипертензия [4]. При этом внебольничная пневмония является одним из наиболее распространенных заболеваний у ЛЖВ, снижает качество жизни и увеличивает риск возникновения летального исхода у данной группы пациентов.

В литературе отмечается взаимосвязь между уровнем CD3+CD4+ лимфоцитов периферической крови и инфекционным агентом, вызывающим поражение легочной ткани. Так, при количестве Т-хелперов более 500 клеток в 1 мкл крови в основном встречаются бронхиты (вирусные или бактериальные) и пневмонии бактериальной этиологии. При уровне CD3+CD4+ клеток 200–500 кл/мкл повышается риск развития туберкулеза легких. Снижение данной субпопуляции лимфоцитов менее 200 кл/мкл приводит к развитию цитомегаловирусной инфекции, пневмоцистной пневмонии, токсоплазмоза [5].

В разных странах проведены исследования, в которых изучали основных возбудителей пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов. По данным зарубежных авторов, одним из основных возбудителей пневмонии у иммунокомпromетированных пациентов является *Streptococcus pneumoniae*. Также отмечается высокая роль грамотрицательных бактерий: *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila* [6, 7].

В Российской Федерации наиболее часто встречающиеся бактериальные патогены, вызывающие поражение легочной ткани у ЛЖВ, – *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Также обнаруживаются *Staphylococcus aureus* и *Moraxella catarrhalis*. При этом в 10–30% случаев в мокроте ВИЧ-положительных пациентов обнаруживается несколько возбудителей, что усложняет лечение таких больных [8, 9].

Известно, что основным механизмом возникновения пневмонии является аспирация содержимого ротоглотки. Следовательно, колонизация верхних дыхательных путей (ВДП) такими условно-патогенными микроорганизмами, как *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* и дру-

гие, увеличивает риск возникновения пневмонии. В одном из российских исследований продемонстрирован высокий уровень колонизации ВДП грамотрицательными бактериями (*Escherichia coli*, *K. pneumoniae*), *S. pneumoniae* и дрожжеподобными грибами у ЛЖВ, в то время как у ВИЧ-отрицательных пациентов обнаружены *Staphylococcus aureus* spp. и микрококки [10].

При этом всеми авторами признается основная роль *S. pneumoniae* как возбудителя пневмонии у ВИЧ-инфицированных. Даже после использования антиретровирусной терапии риск развития инвазивной пневмококковой инфекции у ЛЖВ в 35 раз выше, чем у лиц без ВИЧ [11].

S. pneumoniae – грамположительные кокки, в мазке располагаются цепочками или парами [12]. Полисахаридная капсула пневмококка защищает возбудителя от воздействия факторов иммунной системы организма-хозяина, является одним из главных факторов патогенности [13]. Именно антигены, которые входят в состав капсулы, определяют серотип пневмококка. Выявлено более 90 различных серотипов *S. pneumoniae*, при этом более 20 из них могут вызывать заболевания у человека [14].

Выделяют инвазивные (пневмония с бактериемией, менингит) и неинвазивные (отит, синусит, пневмония) формы пневмококковой инфекции. Однако поддержание циркуляции микроорганизма в популяции осуществляется за счет бессимптомного носительства возбудителя [15].

В зависимости от серотипа пневмококка меняются инвазивность штамма и тяжесть вызываемого им заболевания. Так, большая толщина капсулы способствует более выраженной защите микроорганизма от иммунной системы хозяина, но препятствует проникновению возбудителя за пределы слизистой оболочки ВДП. Однако если патогену все-таки удастся осуществить инвазию, то заболевание протекает тяжелее по сравнению со штаммами с меньшей толщиной капсулы. Наибольшая толщина полисахаридной капсулы характерна для таких серотипов *S. pneumoniae*, как 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 23F и др. [14].

В последние годы отмечается рост устойчивости пневмококка к антибактериальным лекарственным препаратам. В исследовании, проведенном в России, показано увеличение резистентности возбудителя к пенициллину (48%) и макролидам (30%). А больше 1/3 из выделенных штаммов (37%) имело множественную лекарственную устойчивость [13].

Основным способом профилактики пневмококковых инфекций является вакцинация. В настоящее время существует два типа вакцин: полисахаридная и конъюгированная [16]. В состав полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ23) входят очищенные полисахариды капсулы 23 наиболее часто встречающихся штаммов *S. pneumoniae*. ППВ23 является безопасным и эффективным средством профилактики пневмококковых инфекций. Однако антигены, входящие в состав вакцины, тимуснезависимые, поэтому практически не стимулируют формирование клеток иммунологической памяти, что приводит к необходимости ревакцинации через 5 лет [15].

Позже разработали возможность формирования клеток иммунологической памяти для полисахаридных антигенов вакцины благодаря конъюгации их с белком-носителем. Об-

Сведения об авторах:

Жестков Александр Викторович – д.м.н, проф., зав. каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0002-3960-830X

Лямин Артем Викторович – к.м.н., доц. каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0002-5905-1895

Борисова Ольга Вячеславовна – д.м.н., проф. каф. детских инфекций ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0003-1430-6708

Чернова Оксана Эдуардовна – к.м.н., глав. врач ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД». ORCID: 0000-0003-4600-0738

Лимарева Лариса Владимировна – д.б.н, проф. каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, дир. Института экспериментальной медицины и биотехнологий ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0003-4529-5896

Исматуллин Данир Дамирович – ассистент каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0002-4283-907X

Контактная информация:

Золотов Максим Олегович – очный аспирант каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ. Тел.: +7(927)718-73-93; e-mail: m.o.zolotov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4806-050X

разование такой связи вызывает активацию клеточного звена иммунной системы и приводит к развитию напряженного иммунитета [17]. Данное открытие положило начало новому типу вакцин – конъюгированных (ПКВ). Последним созданным вакцинным препаратом против *S. pneumoniae* является 13-валентная пневмококковая вакцина (ПКВ13). Антигены, содержащиеся в ПКВ13, вызывают активный напряженный иммунитет против 13 основных серотипов микроорганизма, в том числе вызывающих наиболее тяжелые формы инфекции (6А, 6В, 9V, 14, 19А, 23F). Препарат не требует повторного введения у взрослых пациентов, а также снижает носительство возбудителя.

Зарубежными авторами показаны безопасность и эффективность использования ПКВ13 у иммунокомпрометированных пациентов. Так, в США проведено исследование по иммунизации взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией. Вводилось 3 дозы вакцины с полугодовым интервалом. После первой инъекции выявлено увеличение уровней иммуноглобулина (IgG) ко всем антигенам, входящим в состав вакцины. Однако даже после третьей дозы ПКВ13 иммунный ответ на вакцину у ЛЖВ был ниже, чем у здоровых взрослых старше 50 лет после однократного введения препарата [18].

В исследовании, проведенном в Южной Африке и Румынии, также использовали 3 дозы вакцины, но интервал между введением составил 1 мес. Доказано, что однократная иммунизация ПКВ13 вызывает значительное увеличение IgG и опсонифицирующих антител к антигенам препарата. Однако следующие введения увеличивали уровень Ig незначительно [19]. При этом нами не обнаружено данных по использованию ПКВ13 у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов в РФ.

Таким образом, высокая частота пневмонии в совокупности с нарушениями в иммунной системе у ВИЧ-положительных пациентов способствуют возникновению неинвазивных и инвазивных форм пневмококковой инфекции, приводят к затяжному течению болезни и затрудняют лечение данной группы пациентов. Одним из основных способов предотвращения развития заболеваний, вызываемых *S. pneumoniae*, является вакцинация. Однако необходимо большее количество исследований по использованию 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины у ЛЖВ.

Цель исследования – оценить влияние ПКВ13 на состав микрофлоры ВДП и показатели иммунной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материалы и методы

В исследование включены 100 больных с ВИЧ-инфекцией. У пациентов проводились взятие крови для определения общего анализа крови с лейкоцитарной формулой, иммунологического обследования (определение уровней CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+ лимфоцитов) и сбор биоматериала с задней стенки глотки для микробиологического исследования. После проведения диагностических манипуляций и получения результатов иммунограммы в дельтовидную мышцу плеча вводилась ПКВ13. Через 7 дней после введения вакцины производилась оценка нежелательных явлений. Через 3 мес после иммунизации повторно осуществляли микробиологическое и иммунологическое обследование.

Обследованы пациенты в возрасте от 28 до 71 года с равномерным распределением по полу (50% мужчин и 50% женщин). Медиана – 39,5 года (25-й процентиль – 35,0; 75-й процентиль – 46,0).

Больные находились на различных стадиях заболевания (приказ Минздравсоцразвития России от 17.03.2006 №166): 3 (4%), 4А (80%), 4Б (15%) и 4В (1%). Длительность ВИЧ-инфекции у обследованных варьировала от 6 мес до 30 лет. Медиана – 6,00 года, 25-й процентиль – 3,00; 75-й процентиль – 10,75.

Все участники исследования принимали антиретровирусную терапию не менее 6 мес. В лечении пациентов применялись следующие группы препаратов: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы – тенофовир, ламивудин, зидовудин; ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы – эфавиренз, рилпивириин, этравирин; ингибиторы протеазы – атазанавир/ритонавир, лопинавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир; ингибиторы интегразы – долутегравир, ралтегравир в различных комбинациях согласно клиническим рекомендациям (клинические рекомендации Минздрава России «ВИЧ-инфекция у взрослых», 2019).

Для проведения микробиологического исследования взятие биоматериала и его транспортировка проводились согласно МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» (2005 г.). Взятие мазка с задней стенки глотки осуществлялось стерильным ватным тампоном. В пробирке с транспортной средой материал доставлялся в бактериологическую лабораторию. После проведения пробоподготовки выполнялся посев биоматериала на питательные среды (универсальные хромогенные среды, шоколадный и кровяной агар, агар Сабура). Культивирование микроорганизмов осуществлялось 48 ч в микроаэрофильных условиях при температуре 37°C. Идентификация выделенных штаммов осуществлялась методом MALDI-ToF масс-спектрометрии. Для обнаружения *S. pneumoniae* применялись дополнительные тесты с оптохином и желчью. Серотипирование выделенных пневмококков не проводилось. Всего высеяно и идентифицировано 778 штаммов микроорганизмов.

Для выполнения иммунологического исследования крови в утренние часы натощак осуществлялось взятие венозной крови из периферической вены в стерильную вакуумную пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой. Далее методом проточной цитометрии проводилось определение популяций и субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+). Исследование иммунограммы выполняли перед вакцинацией и через 3 мес после введения ПКВ13. Иммунизация осуществлялась пациентам с уровнем CD3+CD4+ клеток выше 50 кл/мкл и вирусной нагрузкой менее 50 000 коп/мл.

Статистический анализ полученных результатов проводился в программе SPSS. Statistics 22.0. Для изучения нормальности распределения использовался критерий Колмогорова–Смирнова. В нашей выборке выявлено неправильное распределение, поэтому для сравнения групп применялись методы непараметрической статистики. Исследование связанных выборок осуществлялось с использованием критерия знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок или Мак-Немара. Критическое значение уровня значимости (*p*) принималось менее 0,05.

Результаты

Сразу после введения ПКВ13 проводился опрос участников исследования для выявления болезненности во время введения вакцины. Данный симптом зафиксирован у 5% пациентов. Через 7 дней после иммунизации осуществлялась оценка местных и системных поствакцинальных осложнений. Участники опрошены на предмет повышения температу-

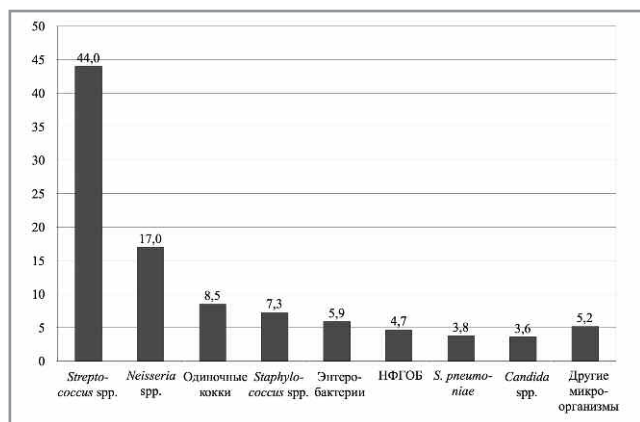


Рис. 1. Доля высева различных представителей микрофлоры у ВИЧ-инфицированных пациентов от общего количества выделенных штаммов до вакцинации (%).

туры тела, болезненности, отека, зуда в месте введения препарата, появления системных аллергических реакций (острая крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок). Местные реакции зарегистрированы у 6 пациентов из 100. Гиперемия кожи в месте инъекции выявлена у одного пациента. Боль и покраснение отмечались у 2 обследованных. Гиперемия и зуд места введения выявлены у одного участника исследования. Только болезненность в месте инъекции отмечали 2 пациента. Для купирования зуда кожи в месте введения один участник перорально использовал антигистаминный препарат I поколения однократно. Остальные участники не принимали дополнительных мер для снятия осложнений, местные проявления у них проходили самостоятельно в течение 1–3 сут. У одного участника отмечался подъем температуры до 38,3°C в течение 2 сут. Обследуемый принимал парацетамол 500 мг на ночь дважды. Системных аллергических реакций на вакцину не зарегистрировано. В исследовании не зафиксировано выраженных отличий в частоте возникновения нежелательных реакций на препарат у пациентов с различным уровнем Т-хелперов.

При оценке эффективности проведения антиретровирусной терапии получены следующие результаты. Вирусологическая эффективность (снижение вирусной нагрузки ниже предела обнаружения) выявлена у 79 участников исследования. Из 21 обследованного с определяемым значением вирусной РНК в крови у 7 количество Т-хелперов было ниже 200 кл/мкл, у 6 ЛЖВ уровень CD3+CD4+ клеток в диапазоне 200–349 кл/мкл, у 3 пациентов количество данной субпопуляции – 350–499 кл/мкл, у 5 больных с нормальным значением CD3+CD4+ лимфоцитов. При этом иммунологическая эффективность (нормализация уровня Т-хелперов) не выявлена у 41 участника с неопределяемой вирусной нагрузкой.

Микробиологическое исследование выявило следующие результаты. Всего выделено 30 родов микроорганизмов. Так, идентифицированы грамположительные бактерии: *Streptococcus* spp., *Staphylococcus aureus* spp., семейство *Micrococcaceae* (*Micrococcus* spp., *Rothia* spp.), *Corynebacterium* spp., *Lactobacillus* spp. Среди представителей грамотрицательной флоры – *Neisseria* spp., *Chryseobacter* spp., *Sphingomonas* spp., *Pseudomonas* spp., порядок *Enterobacterales* (*E. coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella* spp. и др.); *Haemophilus* spp., *Acinetobacter* spp., *Moraxella* spp. Также обнаружены грибы рода *Candida* и актиномицеты (*Actinomyces oris*).

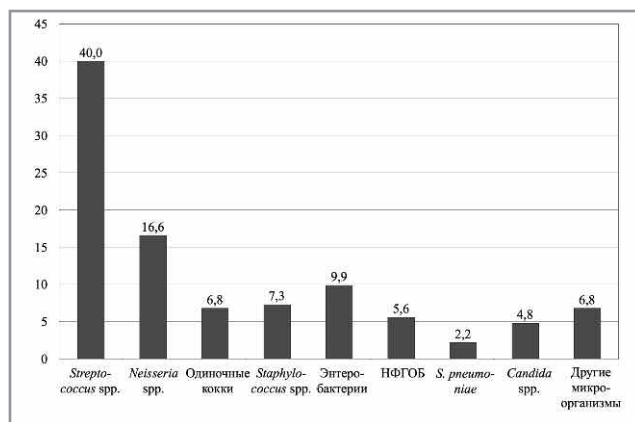


Рис. 2. Доля высева различных представителей микрофлоры у ВИЧ-инфицированных пациентов от общего количества выделенных штаммов через 3 мес после вакцинации (%).

До проведения вакцинопрофилактики у больных выделено 423 штамма микроорганизмов (рис. 1). В качестве доминирующей флоры выявлялись *Streptococcus* spp. Представители данной группы обнаружены у 97 обследованных (186 штаммов – *S. vestibularis*, *S. salivarius*, *S. parasanguinis* и др.). *Neisseria* spp. выделены у 51 участника исследования (всего 72 штамма: *N. subflava*, *N. flavescens*, *N. oralis* и др.).

Ввиду проведения вакцинопрофилактики *S. pneumoniae* подсчитывался отдельно от группы стрептококков (16 штаммов). Идентифицирован 31 штамм представителей *Staphylococcus aureus* spp. у 29 ЛЖВ. Более чем в 1/2 (55%) случаев высева стафилококков выделен *S. aureus*. Среди других представителей грамположительных кокков обнаружены: *Micrococcus* spp. (у 3 обследованных), *Rothia* spp. (у 29 обследованных), *Granulicatella adiacens* (у 3 обследованных), *Leuconostoc mesenteroides* у 1 ВИЧ-инфицированного. Колонизация задней стенки глотки энтеробактериями выявлена у 22 пациентов (25 штаммов: *Klebsiella* spp., *Escherichia* spp., *E. cloacae* и др.). При этом наиболее часто среди представителей порядка *Enterobacterales* выделялись штаммы клебсиелл (*K. pneumoniae* и *K. oxytoca*) – 40%.

Грибы рода *Candida* spp. выявлены у 15 ВИЧ-инфицированных (15 штаммов). Представители неферментирующих грамотрицательных бактерий (НФГОБ) идентифицированы у 20 пациентов: у 10 – представители *Acinetobacter* spp., у 7 – *Pseudomonas* spp., у 2 участников исследования – *Stenotrophomonas maltophilia*, 1 штамм *Alcaligenes faecalis*. Также обнаружены такие роды представителей нормальной микрофлоры зева, как *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, *Actinomyces* и др. Однако ввиду отсутствия клинической значимости они объединены в группу «другие микроорганизмы».

Через 3 мес после введения ПКВ13 выделено 355 штаммов микроорганизмов (рис. 2). Общее количество обнаруженных стрептококков (за исключением *S. pneumoniae*) составило 142 штамма у 93 ЛЖВ. При этом пневмококк выделен и идентифицирован у 8 пациентов. Высеяно 59 штаммов *Neisseria* spp. у 50 обследованных. Микроорганизмы из группы *Staphylococcus aureus* spp. обнаружены у 23 пациентов (26 штаммов). Среди них у 17 участников исследования выявлено носительство *S. aureus*. Другие представители грамположительных кокков выделены у 24 ВИЧ-инфицированных: *Rothia* spp. (23 штамма), *Micrococcus* spp. (1 штамм). Среди представителей грамотрицательной флоры на порядок *Enterobacterales* пришлось 35 высеянных штаммов у 30 ЛЖВ (34% *Klebsiella* spp.). Кроме того, выделено 20 представителей НФГОБ. Колонизация слизистых

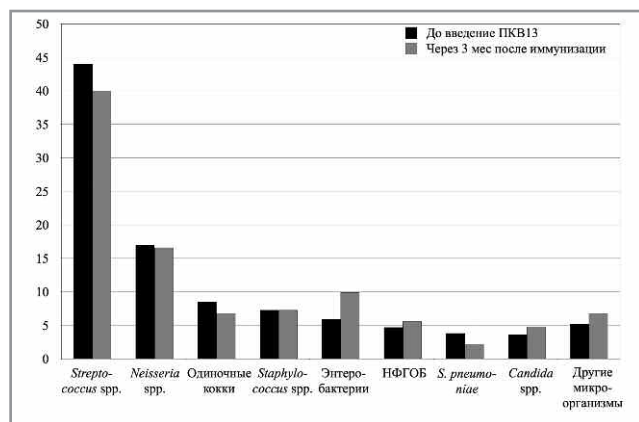


Рис. 3. Сравнение частоты высева различных представителей микрофлоры у ВИЧ-инфицированных пациентов от общего количества выделенных штаммов до вакцинации и через 3 мес после (%).

оболочек грибами рода *Candida* выявлена у 17 обследованных.

Таким образом, через 3 мес после введения ПКВ13 отмечалось снижение общего количества выделенных микроорганизмов (рис. 3). При этом обнаружено 142 штамма стрептококков, что в целом ниже довакцинального уровня, но статистически незначимо ($p=0,206$). Основное снижение в этой группе выявлено за счет следующих видов: *S. vestibularis* ($p=0,0006$), *S. parasanguinis* ($p=0,007$). Отмечена тенденция уменьшения носительства пневмококка (16 выделенных штаммов до вакцинации, 8 – через 3 мес). Однако данное различие статистически незначимо ($p=0,153$). Колонизация слизистых оболочек грибами рода *Candida* осталась практически на довакцинальном уровне (15 штаммов до введения ПКВ13, 17 – после). Обращает на себя внимание увеличение высева представителей порядка *Enterobacteriales* (с 25 штаммов до 35). Однако выявленная тенденция не имеет статистической значимости ($p=0,117$).

Результаты проведенного до иммунизации иммунологического обследования ЛЖВ представлены в табл. 1. У 19 об-

следованных обнаружено снижение общего уровня CD3+ клеток (менее 880 клеток в 1 мкл крови). У 9 наблюдалось повышение общего количества Т-лимфоцитов (более 2400 клеток в 1 мкл крови), результаты остальных участников в пределах нормы. Более грубые нарушения выявлены в CD4+ субпопуляции лимфоцитов. Так, у 56 обследованных зарегистрировано снижение Т-хелперов (менее 500 кл/мкл). При этом у 19 из них количество CD3+CD4+ клеток было ниже 200 клеток в 1 мкл крови, у 20 пациентов в диапазоне от 200 до 349 кл/мкл, у 17 – от 350 до 499 кл/мкл. Нормальный уровень Т-хелперов (500–1460 кл/мкл) выявлен у 44 участников исследования. Снижение CD3+CD8+ клеток (менее 210 кл/мкл) обнаружено у 2 пациентов, а повышенное значение (более 1200 кл/мкл) – у 24. Однако в большинстве случаев уровень цитотоксических Т-лимфоцитов находился в диапазоне нормальных значений. Снижение уровня CD19+ клеток зарегистрировано у 31 обследованного, диапазон нормальных значений (100–500 кл/мкл) – у 66, повышение – у 3.

Через 3 мес после проведения иммунизации получены результаты, представленные в табл. 2. У 10 обследованных выявлено снижение уровня CD3+ лимфоцитов, у 9 – повышение общего количества Т-клеток, результаты остальных обследованных в пределах нормы. Снижение Т-хелперов зарегистрировано у 52 обследованных. При этом у 15 из них количество CD3+CD4+ клеток ниже 200 клеток в 1 мкл крови, у 19 пациентов – в диапазоне от 200 до 349 кл/мкл, у 18 – от 350 до 499 кл/мкл. Нормальный уровень Т-хелперов выявлен у 47 участников исследования, а у одного обследованного отмечался подъем уровня CD3+CD4+ клеток выше нормальных значений. В большинстве случаев уровень цитотоксических лимфоцитов не выходил за пределы референсных значений, однако у 24 обследованных выявлено повышение CD3+CD8+ субпопуляции. Снижение уровня CD19+ лимфоцитов обнаружено у 35 лиц, нормальное значение – у 63, повышенное – у 2.

Таким образом, введение ПКВ13 приводит к положительным изменениям в иммунограмме у ВИЧ-инфицированных пациентов через 3 мес с момента иммунизации (рис. 4).

Медиана уровня всех исследованных популяций и субпопуляций лимфоцитов стала выше довакцинального

Таблица 1. Результаты иммунологического обследования ЛЖВ до вакцинации

Клетки иммунной системы	Медиана	25-й процентиль	75-й процентиль	Число пациентов с дефицитом клеток	Число пациентов с нормальным уровнем клеток	Число пациентов с повышенным уровнем клеток
CD3+, абс.	1318,0	977,3	1837,8	19	72	9
CD3+CD4+, абс.	440,5	237,0	631,5	56	44	–
CD3+CD8+, абс.	758,5	601,3	1133,0	2	74	24
CD19+, абс.	134,0	60,0	244,8	31	66	3

Таблица 2. Результаты иммунологического обследования ЛЖВ через 3 мес после вакцинации

Клетки иммунной системы	Медиана	25-й процентиль	75-й процентиль	Число пациентов с дефицитом клеток	Число пациентов с нормальным уровнем клеток	Число пациентов с повышенным уровнем клеток
CD3+, абс.	1482,5	1060,3	1870,8	10	81	9
CD3+CD4+, абс.	478,0	288,3	707,5	52	47	1
CD3+CD8+, абс.	899,0	686,0	1194,0	–	76	24
CD19+, абс.	158,0	76,5	244,8	35	63	2

уровня. При этом отмечается стимуляция Т-клеточного звена иммунной системы, что проявляется уменьшением числа пациентов с дефицитом CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ лимфоцитов. Кроме того, изменения в уровне CD3+ ($p=0,008$), CD3+CD4+ ($p=0,004$) и CD3+CD8+ ($p=0,048$) являются статистически значимыми.

Проведено сравнение изменений в уровнях медианы исследуемых популяций и субпопуляций лимфоцитов до и после иммунизации у пациентов с исходным дефицитом, нормальным значением и увеличенным количеством клеток. Введение ПКВ13 приводило к приросту CD3+ клеток независимо от начального уровня Т-лимфоцитов. Значение уровня статистической значимости (p) у пациентов со сниженным в пределах референсных значений и повышенным количеством данной популяции составил 0,022, 0,006 и 0,046 соответственно. Также вакцинация приводила к увеличению абсолютного числа Т-хелперов у пациентов с исходным дефицитом CD3+CD4+ лимфоцитов ($p=0,0001$), но не вызвала прироста клеток у обследованных с их нормальным довакцинальным уровнем ($p=0,651$). Кроме того, после иммунизации происходило увеличение CD3+CD8+ клеток у больных с исходно нормальным количеством цитотоксических Т-лимфоцитов ($p=0,004$). Введение ПКВ13 вызывает активацию В-клеточного звена иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов с дефицитом CD19+ клеток до вакцинации ($p=0,012$), но не приводит к статистически значимым изменениям при нормальном или повышенном уровне В-лимфоцитов ($p=0,807$; $p=0,248$ соответственно).

Прогрессирующее снижение количества Т-хелперов увеличивает риск возникновения пневмонии [3]. Поэтому особое внимание обращено на результаты иммунологического исследования у участников исследования с исходным уровнем CD3+CD4+ клеток менее 200 в 1 мкл крови. Если на момент начала исследования зарегистрировано 19 больных с количеством CD3+CD4+ клеток менее 200 кл/мкл, то через 3 мес их число сократилось до 13. Кроме того, у ВИЧ-инфицированных этой подгруппы отмечалось статистически значимое увеличение общего количества CD3+ ($p=0,004$), CD3+CD4+ ($p=0,009$) и CD3+CD8+ ($p=0,002$) лимфоцитов после использования препарата.

Обсуждение

Полученные результаты показывают хорошую переносимость ПКВ13 у ЛЖВ, что соответствует данным литературы [16, 17]. Болезненность во время введения ощущали 5 участников исследования. Нежелательные реакции после инъекции отмечались у 7 обследованных, при этом использование дополнительных медикаментов потребовалось только 2 пациентам. Кроме того, не выявлено системных аллергических реакций на вакцину. Таким образом, использование ПКВ13 у ВИЧ-инфицированных взрослых является безопасным способом профилактики пневмококковых инфекций.

Полученные нами результаты (16% обследованных являлись носителями *S. pneumoniae*) подтверждают данные литературы о высоком риске возникновения пневмококковых инфекций у ВИЧ-положительных пациентов [7–9]. Это подчеркивает необходимость вакцинации в данной группе больных.

В нашем исследовании выявлена тенденция снижения уровня носительства *S. pneumoniae* (в 2 раза – с 16 до 8 штаммов) через 3 мес после введения ПКВ13. Выявленная разница не считается статистически значимой ($p=0,153$), однако необходимо дальнейшее наблюдение за участниками иссле-

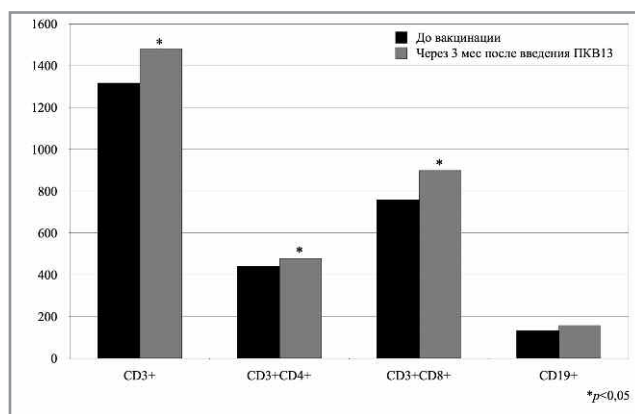


Рис. 4. Сравнение медианы уровня субпопуляций лимфоцитов до вакцинации и через 3 мес после иммунизации.

дования для получения более точных данных. Мы не проводили серотипирование пневмококков, поэтому невозможно определить, входят ли антигены выделенных штаммов в состав вакцины или нет.

Обращает на себя внимание высокий уровень носительства энтеробактерий у ВИЧ-положительных пациентов. Полученные нами результаты показывают, что у 22% ВИЧ-инфицированных слизистая оболочка ВДП колонизирована представителями порядка *Enterobacterales*. Появление данных микроорганизмов может быть связано с дефектами мукозального иммунитета [20].

Учитывая нарушение местного иммунитета и высокий уровень колонизации энтеробактериями ВИЧ-инфицированных пациентов, необходимо изменять протоколы ведения пациентов с ВИЧ. Безусловно, вакцинация против пневмококка необходима в этой группе больных, но она неизбежно вызывает изменения видового состава микрофлоры ВДП. Санация носителей пневмококков приводит к освобождению экологической ниши и увеличению в микробиоценозе конкурирующих микроорганизмов, в том числе энтеробактерий. Для предотвращения увеличения колонизации слизистых оболочек условно-патогенными микроорганизмами необходима стимуляция местного иммунного ответа. Например, возможно назначение бактериальных лизатов или других препаратов, нормализующих мукозальный иммунитет.

Отмечается выраженный положительный эффект от использования ПКВ13 у ВИЧ-положительных пациентов на клеточные факторы иммунной системы. После проведения иммунизации выявлено снижение числа пациентов с иммунологическим дефицитом, что демонстрирует повышение в уровне 25-го перцентиля после использования вакцины всех исследуемых нами показателей иммунитета. Одновременно увеличение медианы CD3+, CD3+CD4+ и CD3+CD8+ клеток является статистически значимым ($p=0,008$; $p=0,004$; $p=0,048$ соответственно). Однако активация иммунной системы не носит гиперергического характера, так как не происходит подъема уровня клеток выше референсных значений (за исключением количества Т-хелперов у одного пациента). Кроме того, выявлено значимое увеличение количества исходно сниженных или находящихся в пределах нормальных значений популяций и субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+). Выраженная стимуляция Т-клеточного звена иммунитета независимо от исходного уровня клеток связана с вовлечением CD3+ лимфоцитов в иммунный ответ на антигены вакцины.

Проведены исследования по оценке эффективности применения 3 доз ПКВ13 у ВИЧ-инфицированных взрослых с различными интервалами введения препарата [18, 19]. В обоих из них показан наилучший иммунологический ответ на антигены вакцины после первого введения. Введение 2 и 3-й доз хоть и приводило к нарастанию уровней антител против пневмококка, увеличение это не носило выраженного характера. На наш взгляд, для проведения вакцинопрофилактики ВИЧ-инфицированным больным достаточно однократного применения ПКВ13 с последующим введением ППВ23.

Заключение

Таким образом, проблема пневмококковых инфекций у ЛЖВ сохраняется. Высокий уровень носительства микроорганов на слизистой оболочке ВДП повышает риск возникновения пневмонии и других поражений, вызываемых данным возбудителем. При этом использование ПКВ13 является безопасным и эффективным методом профилактики инфекций, вызванных *S. pneumoniae*, у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Проворова В.В. и др. Анализ эпидемиологических данных по ВИЧ-инфекции на современном этапе. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018;1:84-95 [Krasnova EI, Khokhlova NI, Provorova VV, et al. Analysis of present-day HIV-infection epidemiological data. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018;1:84-95 (In Russ.)].
2. Зверев С.Я., Иванова Э.С., Лузин П.М. Вопросы эпидемиологии, диагностики, клиники и профилактики ВИЧ-инфекции в Прикамье. Метод. рекомендации. Пермь: ГКУЗ КПК СПИД и ИЗ, 2014 [Zverev SYa, Ivanov ES, Luzin PM, et al. Issues of epidemiology, diagnosis, clinic and HIV prevention in Prikamye. Method. recommendations. Perm: GКУЗ KPC SPID i IZ, 2014 (In Russ.)].
3. Ватутин Н.Т., Колесников В.С., Тараторина А.А. и др. Особенности течения пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Архивъ внутренней медицины*. 2016;6(1):71-6 [Vatutin NT, Kolesnikov VS, Taratorina AA, et al. Features of pneumonia in HIV-infected patients. *Arhiv vnutrennej mediciny*. 2016;6(1):71-6 (In Russ.)]. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-71-76
4. Мишин В.Ю., Протасов А.Д., Жестков А.В. Заболевания легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией. В кн.: Респираторная медицина: руководство. В 3 т. Под ред А.Г. Чучалина. М., 2017; с. 251-63 [Mishin VYu, Protasov AD, Zhestkov AV. Lung diseases in patients with HIV infection. In: Respiratory medicine. Guide in 3 vol. Ed. by A.G. Chuchalin. Moscow, 2017; p. 251-63 (In Russ.)].
5. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д., Мордык А.В. Заболевания органов дыхания при ВИЧ-инфекции (обзор). *Журнал инфектологии*. 2016;8(2):17-25 [Puzyryova LV, Safonov AD, Mordyk AV. Respiratory diseases with HIV infection (review). *Zhurnal infekologii*. 2016;8(2):17-25 (In Russ.)].
6. Madeddu G, Fiori ML, Mura MS. Bacterial community-acquired pneumonia in HIV-infected patients. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(3):201-7. doi: 10.1097/MCP.0b013e3283375825
7. Feldman C, Anderson R. Bacterial community-acquired pneumonia. In: Pulmonary complications of HIV. Ed. by Feldman C, Polverino E, Ramirez JA. Norwich: Page Bros Ltd. 2014; p. 98-111.
8. Сабитова Р.Я. Изменения иммунограммы и особенности клинических проявлений при тяжелой внебольничной пневмонии у ВИЧ-инфицированных. *Практическая медицина*. 2012;6(61):43-6 [Sabitova RYa. Immunogram changes and clinical manifestations in severe community-acquired pneumonia in HIV-infected patients. *Prakticheskaya medicina*. 2012;6(61):43-6 (In Russ.)].
9. Галкина-Лазарева Е.В. Эффективность профилактики пневмококковых инфекций. *Вопр. совр. педиатрии*. 2012;11(3):12-7 [Galkina-Lazareva EV. The effectiveness of the prevention of pneumococcal infections. *Vopr. sovr. pediatrii*. 2012;11(3):12-7 (In Russ.)].
10. Елистратова Т.А., Протасова Н.И., Сергеева И.В. Роль микрофлоры верхних дыхательных путей в развитии оппортунистических инфекций у пациентов с ВИЧ. *Дневник казанской мед. школы*. 2015;2(8):60 [Elistratova TA, Protasova NI, Sergeeva IV. The role of microflora in the upper respiratory tract in the development of opportunistic infections in HIV patients. *Dnevnik kazanskoy med. shkoly*. 2015;2(8):60 (In Russ.)].
11. Nunes MC, Madhi SA. Safety, immunogenicity and efficacy of pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8(2):161-73. doi: 10.4161/hv.18432
12. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга II. Под ред. А.С. Лабинской, Н.Н. Костюковой, С.М. Ивановой. М.: Бином, 2012 [Guide to medical microbiology. Private medical microbiology and etiological diagnosis of infections. Book II. Ed. by A.S. Labinskaya, N.N. Kostyukova, S.M. Ivanova. Moscow: Binom, 2012 (In Russ.)].
13. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И. и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2018;15(3):200-11 [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Briko NI, et al. Vaccination of pneumococcal infection in children. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2018;15(3):200-11 (In Russ.)]. doi: 10.15690/pf.v15i3.1899
14. Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Вишнева Е.А. и др. Теоретические основы и реальные результаты: обзор материалов по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции в мире. *Педиатрическая фармакология*. 2018;15(1):58-74 [Namazova-Baranova LS, Fedosenko MV, Vishnyova EA, et al. Theoretical foundations and real results: a review of materials on vaccine prophylaxis of pneumococcal infection in the world. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2018;15(1):58-74 (In Russ.)]. doi: 10.15690/pf.v15i1.1844
15. Харит С.М., Перова Л.М. Современные подходы к профилактике пневмококковой инфекции. *Мед. совет*. 2015;16:64-7 [Harit SM, Perova LM. Modern approaches to the prevention of pneumococcal infection. *Meditsinskij sovet*. 2015;16:64-7 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2015-16-64-67
16. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. В.В. Зверева, Р.М. Хаитова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014 [Vaccines and vaccination. National leadership. Brief Edition ed. by VV Zverev, RM Haitov. Moscow: GEOTAR-Media, 2014 (In Russ.)].
17. Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(3):213-20. doi: 10.1038/nri2494
18. Glesby MJ, Watson W, Brinson C, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults previously vaccinated with pneumococcal polysaccharide vaccine. *J Infect Dis*. 2015;212(1):18-27. doi: 10.1093/infdis/jiu631
19. Bhorat AE, Madhi SA, Laudat F, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals naive to pneumococcal vaccination. *AIDS*. 2015;29(11):1345-54. doi: 10.1097/QAD.0000000000000689
20. Сафиуллин А.И., Аскарова Л.И., Мирахмедова Н.Н., Папина Е.С. Концентрация иммуноглобулинов основных классов (А, М, G) в крови и слюне у ВИЧ-инфицированных с оральными поражениями. *Журн. теоретич. и клин. медицины*. 2015;2:130-2 [Safiullin AI, Askarova LI, Mirahmedova NN, Papina ES. The concentration of immunoglobulins of the main classes (A, M, G) in the blood and saliva in HIV-infected patients with oral lesions. *Zhurn. teoretich. i klin. mediciny*. 2015;2:130-2 (In Russ.)].

Поступила 17.07.2020

Противовирусная активность энисамия йодида в отношении вирусов гриппа и ОРВИ *in vitro* на различных клеточных линиях

В.В. Зарубаев, А.В. Слита, Е.О. Синегубова, А.А. Мурылева, И.Н. Лаврентьева

ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Грипп и острая респираторная вирусная инфекция представляют наиболее многочисленную и опасную группу возбудителей респираторных инфекций человека.

Цель. Характеристика противовирусных свойств энисамия йодида в отношении респираторных вирусов человека в экспериментах *in vitro*.

Материалы и методы. В ходе экспериментов изучены цитотоксические свойства энисамия йодида в отношении линий Vero, MA-104, A549, L-41 и HEP-2. Противовирусная активность энисамия йодида исследована при помощи теста на снижение вирусного титра в отношении вирусов гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиального вируса, вирусов Коксаки В3 и В4, а также аденовирусов 5 и 6-го типов.

Результаты. Наиболее чувствительным к действию энисамия йодида оказался вирус парагриппа человека, активность которого под действием препарата снижалась в клетках A549 на 2,3 порядка. Из использованных клеточных культур максимальный противовирусный эффект энисамия йодида проявлял в клетках карциномы легкого человека A549, где в его присутствии на порядок и больше снижался уровень репродукции аденовирусов 5 и 6-го типов, вирусов Коксаки В3 и В4 и вируса парагриппа человека. В наименьшей степени противовирусная активность энисамия йодида проявлялась в клетках Vero.

Заключение. По результатам опытов *in vitro* энисамия йодида можно рассматривать как противовирусный препарат широкого спектра активности в отношении респираторных вирусов человека.

Ключевые слова: энисамия йодид, противовирусная активность, грипп, острая респираторная вирусная инфекция, непермиссивные клеточные линии.

Для цитирования: Зарубаев В.В., Слита А.В., Синегубова Е.О. и др. Противовирусная активность энисамия йодида в отношении вирусов гриппа и ОРВИ *in vitro* на различных клеточных линиях. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (11): 45–50. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000872

Anti-viral activity of enisamium iodide against viruses of influenza and ARVI's on different cell lines

V.V. Zarubaev, A.V. Slita, E.O. Sinegubova, A.A. Muryleva, I.N. Lavrentieva

Saint Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, Russia

Influenza and ARVI represent the most numerous and dangerous group of causative agents of respiratory infections human.

Aim. Characterization of the antiviral properties of enisamium iodide against human respiratory viruses in *in vitro* experiments.

Materials and methods. In the course of experiments, the cytotoxic properties of enisamium iodide were studied against the cell lines Vero, MA-104, A549, L-41 and HEP-2. The antiviral activity of enisamium iodide was studied using virus yield reduction assay against influenza viruses, parainfluenza virus, respiratory syncytial virus, Coxsackie B3 and Coxsackie B4 viruses, as well as adenoviruses types 5 and 6.

Results. The most sensitive to the action of enisamium iodide was the human parainfluenza virus, whose activity decreased by 2.3 orders of magnitude under the action of the drug in A549 cells. Of the cell cultures used, enisamium iodide exhibited the maximum antiviral effect in human lung carcinoma cells A549, where, in its presence, the level of reproduction of adenoviruses of types 5 and 6, Coxsackie viruses B3 and B4, and human parainfluenza virus decreased by an order of magnitude or more. The antiviral activity of enisamium iodide was least manifested in Vero cells.

Conclusion. According to the results of *in vitro* experiments, enisamium iodide can be considered as an antiviral drug with a wide spectrum of activity against human respiratory viruses.

Keywords: enisamium iodide, anti-viral activity, influenza, ARVI, non-permissive cell lines.

For citation: Zarubaev V.V., Slita A.V., Sinegubova E.O., et al. Anti-viral activity of enisamium iodide against viruses of influenza and ARVI's on different cell lines. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (11): 45–50. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000872

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

Введение

На долю гриппа и острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) приходится около 90% всей инфекционной заболеваемости населения. Ежегодно только в России регистрируется от 27 до 41 млн случаев этих заболеваний. В эту группу патогенов помимо гриппа входят филогенетически далекие вирусы других семейств: корона-, адено-, пикорна- и парамиксовирусы, а также метапневмо- и бокавирусы, чья роль в развитии поражений респираторного тракта определена недавно [1].

Грипп представляет наиболее распространенную и опасную вирусную инфекцию. Основным способом ее контроля является вакцинация. Однако благодаря особенностям генома вирусы гриппа остаются высокоизменчивыми организмами. Это приводит к их способности ускользать от иммунного ответа организма, в том числе стимулированного вакцинами, и формировать лекарственно-устойчивые штаммы [2]. Благодаря антигенному дрейфу вирус гриппа способен вызывать ежегодные эпидемии, а благодаря реассортации фрагментов генома – пандемии, последняя из которых имела место в 2009 г. («свиной» грипп) [3].

Вирусы парагриппа вызывают у пациентов поражения верхних дыхательных путей. При этом наибольшая тяжесть заболевания отмечается у детей от полугода до 3 лет [4]. Проявления парагриппозной инфекции включают ларинготрахеобронхиты, бронхолиты и пневмонии. Иногда вирусы парагриппа обуславливают развитие острого респираторного дистресс-синдрома, а также поражений других органов – сердца, почек, печени и нервной системы (рассеянный склероз и подострый склерозирующий панэнцефалит) [4].

Аденовирусы вызывают у людей респираторные заболевания, такие как ринит, тонзиллит, фарингит, бронхит и пневмонию. Аденовирусы подгрупп В, С и Е вызывают до 8% респираторных заболеваний у детей [5]. Аденовирусы 4 и 7-го типов являются также причиной острых респираторных инфекций среди новобранцев [6, 7]. Аденовирусы характеризуются широким тканевым тропизмом и способны поражать самые разные органы и системы. Поэтому, в то время как аденовирусная инфекция протекает относительно легко у иммунокомпетентных пациентов, она представляет серьезную угрозу для людей с иммунодефицитами [8, 9], приводя в этом случае к тяжелым последствиям, вплоть до летального исхода [10, 11].

Наиболее ярко патогенный потенциал коронавирусов проявился в 2019–2020 гг. с развитием пандемии COVID-19, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2. На сегодняшний день в мире зафиксировано более 48 млн случаев заболевания, при этом уровень смертности от него составляет около 6% (<https://www.worldometers.info/coronavirus/>). Как и пандемические штаммы вирусов гриппа, этот вирус новый для иммунной системы человека, вследствие чего коллективный иммунитет к нему отсутствует, и распространение его происходит практически бесконтрольно.

Учитывая высокую распространенность и тяжесть респираторных вирусных инфекций человека, а также вызванные этими заболеваниями огромные экономические потери, очевидно, что создание эффективных средств профилактики и лечения вирусных инфекций представляет актуальнейшую задачу для медицинской науки и практического здравоохранения. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке максимально представлены специфические противовирусные препараты против гриппа – ингибиторы ионного канала М2 ремантадин и амантадин, ингибиторы нейраминидазы осельтамивир, занамивир, перамивир и ланинамивир, блокатор вирусного полимеразного комплекса балокавира марбоксил, а также ингибитор вирусного гемагглютинина умифеновир. Тем не менее до настоящего времени не создано средств широкого спектра действия, способных кардинально предотвратить распространение ОРВИ, снизить летальность и экономические потери. В этой связи на первый план выходят методы неспецифической профилактики и терапии этих заболеваний, а также разработка новых противовирусных лекарственных средств.

Энисамия йодид – синтетическое производное изоникотиновой кислоты, препарат с прямым противовирусным дей-

ствием (АТХ: J05AX), также обладающий противовоспалительными, жаропонижающими, интерферогенными и иммуномодулирующими свойствами. В 2018 г. показана противогриппозная активность этого соединения [12].

Цель настоящего исследования – характеристика противовирусных свойств энисамия йодида в отношении респираторных вирусов человека в экспериментах *in vitro*.

Материалы и методы

Исследуемые препараты

В работе использовали субстанцию энисамия йодида, синтезированную ОАО «Авексима Сибирь». В качестве препарата сравнения применяли осельтамивира карбоксилат.

Вирусы и клетки

В исследовании использовали следующие вирусы из коллекции вирусных штаммов ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»:

- вирус парагриппа человека 3-го типа;
- аденовирус человека 5-го типа;
- аденовирус человека 6-го типа;
- вирус Коксаки В3;
- вирус Коксаки В4;
- респираторно-синцитиальный вирус;
- вирус гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2);
- вирус гриппа A/mallard/Pennsylvania/1984 (H5N2);
- вирус гриппа B/Florida/04/06 (Yamagata-like);
- вирус гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1);
- вирус гриппа A/California/07/09 (H1N1)pdm09;
- вирус гриппа A/Владивосток/2/09 (H1N1).

Вирусы накапливали в клетках пермиссивных линий: вирусы гриппа – в клетках MDCK, аденовирусы и вирусы Коксаки – в клетках Vero, респираторно-синцитиальный вирус и вирус парагриппа – в клетках MA-104. Использовали также клетки A549, L-41 и HEp-2.

Оценка цитотоксичности энисамия йодида

Клетки используемых линий рассевали в 96-луночные планшеты и инкубировали в течение 16–24 ч до формирования монослоя. Из энисамия йодида готовили серию трехкратных разведений (4–300 мкг/мл). В лунки планшетов вносили энисамия йодид в указанном диапазоне концентраций и инкубировали 24 или 72 ч при 36°C в атмосфере 5% CO₂. По истечении этого срока жизнеспособность клеток определяли при помощи метилтетразолиевого метода (МТТ). Для этого культуральную жидкость удаляли из лунок, клетки промывали средой MEM и в лунки планшетов добавляли по 100 мкл раствора (0,5 мг/мл) 3-(4,5-диметилтиазолил-2) 2,5-дифенилтетразолия бромид на среде для клеток. Клетки инкубировали при 36°C в атмосфере 5% CO₂ в течение 2 ч и промывали в течение 5 мин физиологическим раствором. Осадок растворяли в 100 мкл диметилсульфоксида в лунку, после чего оптическую плотность измеряли с помощью планшетного анализатора Multiscan FC (Thermo Scientific) при длине волны 540 нм. На основании полученных данных рассчитывали 50% цитотоксическую концентрацию

Сведения об авторах:

Слипа Александр Валентинович – к.б.н., ст. науч. сотр. лаб. экспериментальной вирусологии. ORCID: 0000-0001-8229-0715

Синегубова Екатерина Олеговна – мл. науч. сотр. лаб. экспериментальной вирусологии. ORCID: 0000-0001-9490-2280

Мурылева Анна Андреевна – мл. науч. сотр. лаб. экспериментальной вирусологии. ORCID: 0000-0002-8816-1065

Лаверентьева Ирина Николаевна – зав. лаб. экспериментальной вирусологии.

Контактная информация:

Зарубаев Владимир Викторович – д.б.н., ст. науч. сотр. лаб. экспериментальной вирусологии. Тел.: +7(911)928-04-95; e-mail: zarubaev@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5224-3771

Таблица 1. Длительность культивирования вирусов для оценки противовирусной активности энисамия йодида в клеточных линиях различного генеза

Вирус	Длительность культивирования вируса (ч) в клеточной линии				
	HEp-2	L-41	A549	MA104	Vero
Ad5	48	48	48	72	48
Ad6	48	72	48	72	48
CVB3	48	24	48	48	48
CVB4	48	48	48	72	48
HPIV	48	48	48	48	48
RSV	120	120	120	120	120

Таблица 2. Цитотоксические свойства энисамия йодида в отношении разных клеточных линий

Срок инкубации, ч	CC ₅₀ * мкг/мл					
	MDCK	MA-104	L-41	HEp-2	A549	Vero
24	>300	>300	135	>300	>300	>300
72	>300	>300	251	289	132	>300

(CC₅₀), т.е. концентрацию соединения, снижающую оптическую плотность в лунках вдвое по сравнению с контрольными клетками без препаратов.

Оценка цитопротективной активности энисамия йодида

Клетки перmissive линий сеяли на 96-луночные планшеты и инкубировали в течение 16–24 ч до формирования монослоя. Энисамия йодид вносили в диапазоне концентраций в лунки планшетов с монослоем клеток в объеме 0,1 мл. Планшеты с клетками инкубировали в атмосфере 5% CO₂ при 36°C в течение 1 ч. После этого в лунки вносили по 0,1 мл соответствующего вируса (m.o.i. 0,01) в среде альфа-МЕМ и инкубировали в течение 72 ч в атмосфере 5% CO₂ при 36°C. По истечении срока инкубации клетки промывали средой МЕМ и проводили анализ жизнеспособности клеток, как описано выше. На основании полученных данных рассчитывали значение 50% ингибирующей концентрации (IC₅₀) – той концентрации соединения, которая приводила к 50% снижению цитодеструктивного действия вируса.

Изучение прямого противовирусного действия энисамия йодида

Клетки перmissive линий сеяли на 24-луночные планшеты и инкубировали в течение 16–24 ч до формирования монослоя. Энисамия йодид вносили в диапазоне концентраций в лунки планшетов с монослоем клеток в объеме 0,5 мл. Планшеты с клетками инкубировали в атмосфере 5% CO₂ при 36°C в течение 1 ч. После этого в лунки вносили по 0,5 мл соответствующего вируса (m.o.i. 0,01) в среде альфа-МЕМ и инкубировали в течение 1 ч. После этого жидкость из лунок отбирали, клетки промывали и вносили в лунки по 1 мл свежей среды с энисамия йодидом в соответствующих концентрациях. Планшеты инкубировали в атмосфере 5% CO₂ при 36°C в течение 48–120 ч в зависимости от вируса (табл. 1). Далее в культуральной жидкости определяли инфекционный титр вируса, как описано ниже.

Титрование вирусов

Из вирусосодержащего материала готовили серию десятикратных разведений на среде для культивирования клеток. Этими разведениями заражали клетки перmissive линии, рассеянные в 96-луночные планшеты. Планшеты инкубиро-

вали в атмосфере 5% CO₂ при 36°C в течение 72–120 ч в зависимости от вируса. По окончании инкубации визуально оценивали наличие цитопатогенного действия в лунках. Титр вируса рассчитывали по методу Рида и Менча и выражали в логарифмах числа 50% инфекционных доз.

Статистическая обработка результатов

Расчет значений 50% цитотоксической концентрации (CC₅₀) и 50% эффективной концентрации (IC₅₀) проводили при помощи пакета программ GraphPad Prism 6.01. За рабочую модель для анализа принимали 4-параметрическое уравнение логистической кривой (пункты меню «Нелинейная регрессия» – «логарифм ингибитора – ответ»). На основании полученных данных для каждого соединения и каждого вируса рассчитывали индекс селективности (SI) – отношение CC₅₀ к IC₅₀.

Результаты

Изучение цитотоксичности энисамия йодида

Оценка цитотоксических свойств энисамия йодида проведена в отношении клеточных линий MDCK, MA-104, L-41, HEp-2 и Vero при помощи метилтетразолиевого теста. Полученные данные суммированы в табл. 2.

Как видно из представленных данных, клетки разных линий характеризовались разной чувствительностью к цитотоксическому действию энисамия йодида. Наибольшей чувствительностью обладали клетки L-41, для которых 50% гибель клеток в использованном диапазоне концентраций достигнута уже через 24 ч инкубации с препаратом. Линии A549 и HEp-2 обладали промежуточной чувствительностью, тогда как в линиях MDCK, MA-104 и Vero 50% цитотоксичность не отмечена даже при максимальной концентрации и максимальном сроке инкубации с энисамия йодидом.

Оценка противовирусного действия энисамия йодида

Противовирусная активность энисамия йодида против вирусов гриппа

Для оценки противовирусной активности энисамия йодида проведены тесты на его способность снижать инфекционную активность вирусов гриппа в культуре клеток. Для этого вирусы гриппа культивированы в клетках карциномы

Таблица 3. Противовирусные свойства энисамия йодида в опытах *in vitro* в отношении вирусов гриппа, культивируемых в клетках линии A549

Вирус	Инфекционный титр вируса (lg TCID ₅₀ /0,2 мл) при концентрации энисамия йодида, мкг/мл							IC ₅₀ *, мкг/мл	SI*
	300	100	33	11	4	1	0 (контроль вируса)		
A/Aichi/2/68 (H3N2)	1,7±0,6	3,0±0,0	3,3±0,6	3,3±0,6	3,3±0,6	3,7±0,6	3,7±0,6	6,3	>48
A/mallard/Pennsylvania/1984 (H5N2)	2,0±0,0	2,3±0,6	3,7±0,6	3,7±0,6	4,0±0,0	4,0±0,0	4,0±0,0	20,5	>15
B/Florida/04/06	1,0±0,0	2,0±0,0	2,0±1,0	2,3±0,6	2,7±0,6	2,7±0,6	2,7±0,6	9,2	>32
A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)	1,3±0,6	1,7±0,6	1,7±0,6	2,3±0,6	2,7±0,6	3,7±0,6	4,0±0,0	3,7	>81
A/California/07/09 (H1N1)pdm09	2,7±0,6	2,7±0,6	3,0±0,0	3,0±0,0	3,0±0,0	3,0±0,0	3,3±0,6	10	>30
A/Владивосток/2/09 (H1N1)	2,0±0,0	2,3±0,6	2,7±0,6	3,0±0,0	3,3±0,6	3,3±0,6	3,3±0,6	10,9	>27

*Значения SI рассчитаны исходя из показателей CC₅₀ (см. табл. 2).

Таблица 4. Ингибирующие свойства энисамия йодида в отношении респираторных вирусов человека в клеточных линиях различного генеза

Кле- точная линия	Ad5		Ad6		CVB3		CVB4		HPIV		RSV	
	IC ₅₀ *, мкг/мл	ΔT, lg TCID ₅₀ / 0,2 мл	IC ₅₀ *, мкг/мл	ΔT, lg TCID ₅₀ / 0,2 мл	IC ₅₀ *, мкг/мл	ΔT, lg TCID ₅₀ / 0,2 мл	IC ₅₀ *, мкг/мл	ΔT, lg TCID ₅₀ / 0,2 мл	IC ₅₀ *, мкг/мл	ΔT, lg TCID ₅₀ / 0,2 мл	IC ₅₀ *, мкг/мл	ΔT, lg TCID ₅₀ / 0,2 мл
A549	98	1,0	98	1,0	9	1,7	7	2,0	7	2,3	30	0,7
HEp-2	30	1,0	44	1,0	98	1,0	44	1,0	>300	0,6	96	0,7
Vero	96	0,7	≈79	0,7	>300	0,0	284	0,3	>300	0,3	41	0,4
L-41	55	0,3	≈79	0,3	150	0,6	4	0,7	9	1,7	44	1,0
MA-104	55	0,4	91	0,4	23	1,0	96	0,7	9	3,0	7	2,0

легкого человека A549 при m.o.i. 0,01, после чего инфекционный титр вирусного потомства определяли на пермиссивной культуре клеток MDCK. Результаты исследования суммированы в табл. 3 и для наглядности представлены на рис. 1 (см. на цветной вклейке).

Как видно из представленных данных, инфекционный титр вирусов составил 2,7–4,0 lg TCID₅₀/0,2 мл. Использование энисамия йодида приводило к дозозависимому снижению инфекционного титра вируса. Значения 50% ингибирующей концентрации составили 3,7–20,5 мкг/мл, что обуславливало значения индекса селективности SI в диапазоне 15–81 в зависимости от использованного вируса [наиболее чувствительный – вирус A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)].

Вирусингибирующие свойства энисамия йодида в отношении респираторных вирусов человека

На следующей стадии исследования изучена вирусингибирующая активность энисамия йодида в отношении респираторных вирусов человека, культивируемых в клеточных линиях различного генеза. С этой целью вирусы культивировали в соответствующих клетках, материал отбирали в ранее определенные сроки после заражения, и инфекционную активность вирусного потомства определяли при помощи титрования на пермиссивных клетках. В качестве критериев эффективности для каждой линии клеток рассматривали значения IC₅₀ и снижение титра вируса (ΔT) при максимальной концентрации энисамия йодида. Результаты исследования суммированы в табл. 4 и на рис. 2 (см. на цветной вклейке).

Как видно из приведенных результатов, противовирусная активность энисамия йодида существенно зависела как от клеточной линии, так и от использованного вируса. Из

изученных вирусов наиболее чувствительным к действию энисамия йодида оказался вирус парагриппа человека, активность которого под действием препарата снижалась в клетках A549 на 2,3 порядка. Из использованных клеточных линий максимальный противовирусный эффект энисамия йодид проявлял в клетках карциномы легкого человека A549, где в его присутствии на порядок и больше снижался уровень репродукции аденовирусов 5 и 6-го типов, вирусов Коксаки В3 и В4 и вируса парагриппа человека. Таким образом, в клетках респираторного эпителия человека активность энисамия йодида оказалась наивысшей, в то время как в клетках других видов (Vero, MA-104) или другого тканевого происхождения (L-41, HEp-2) его вирусингибирующие свойства выражены намного слабее.

Обсуждение

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что от конкретной клеточной линии часто зависят такие процессы, как взаимодействие вирусных белков с системой врожденного иммунитета и вирусингибирующие свойства природных и синтетических соединений. Поэтому используемые в опытах клетки часто оказывают решающее влияние на результаты эксперимента. Например, белок VP35 вируса Марбург эффективно блокировал активность протеинкиназы R в клетках почечного происхождения 293T, однако этот эффект не проявлялся в клетках глиобластомы U-251-MG [13]. Клеточный ответ на реовирусную инфекцию существенно различался в миоцитах и фибробластах сердечной мышцы: за счет различий в уровне экспрессии ряда сигнальных и рецепторных белков в миоцитах более

выражена индукция β -интерферона, а в фибробластах – интерферонстимулированных генов [14].

Индукция цитокинов парамиксовирусами протекает по кардинально различным сценариям в зависимости от клеточной линии. В то время как в неиммунных клетках отмечается только распознавание вирусных паттернов (двухцепочечной РНК) и запуск противовирусного ответа через фактор RIG-I, клетки миелоидных линий используют как механизмы распознавания одноцепочечных РНК через рецепторы TLR7 и TLR8, так и механизмы распознавания двухцепочечных РНК, не зависящие от RIG-I, а действующие TLR3 и активация протеинкиназы R [15]. Сходная специфичность отмечена и в отношении другого респираторного патогена человека, метапневмовируса [16].

В отношении противовирусного действия химических соединений, в числе прочего, показано, что препараты против цитомегаловирусной инфекции ганцикловир и марибавир эффективнее подавляли репродукцию вируса в культуре фибробластов, чем в культуре эпителиальных клеток [17]. Противовирусная активность бреквинара, ингибитора синтеза пиримидинов, в отношении неродственных вирусов – вируса везикулярного стоматита и вируса венозного энцефалита лошадей – существенно различалась среди клеток разных линий человеческого происхождения. Более того, различие в активности в клетках мыши и человека составляло почти два порядка: в клетках человеческих линий препарат проявлял меньшие значения IC_{50} и, соответственно, большую активность [18].

Противовирусная активность энисамия йодида ранее продемонстрирована на модели гриппозной инфекции у хорьков и в клеточной культуре при инфицировании первичной культуры клеток бронхиального эпителия человека [19]. При этом в клетках MDCK, традиционно используемой как перmissive линия для роста вирусов гриппа и поиска этиотропных противогриппозных препаратов, энисамия йодид активности не имеет [12]. Это обусловлено различной проницаемостью клеток разных линий для молекул препарата [20] и проявляется в различной его противовирусной активности. Известно, что применение энисамия йодида ограничивает вирусную репродукцию на ранних стадиях вирусного цикла, однако выяснение мишени и механизма действия препарата требует дальнейших исследований.

В нашем исследовании проведена оценка активности цитотоксических и противовирусных свойств энисамия йодида в отношении респираторных вирусов человека (грипп А различных подтипов, грипп В, вирус парагриппа, вирусы Коксаки В3 и В4, аденовирусы 5 и 6-го типов, респираторно-

синцитиальный вирус) в клеточных линиях различного генеза (A549, L-41, Vero, HEp-2, MA-104). Из использованных клеточных культур максимальный противовирусный эффект энисамия йодида проявлял в клетках карциномы легкого человека A549, где в его присутствии на порядок и больше снижался уровень репродукции аденовирусов 5 и 6-го типов, вирусов Коксаки В3 и В4 и вируса парагриппа человека. В наименьшей же степени противовирусная активность энисамия йодида проявлялась в клетках Vero.

Механизмы подобной селективности требуют дополнительного изучения. Основываясь на приведенных примерах, можно предполагать, что она вызвана различным характером метаболизма в разных клетках, видоспецифичностью или разной степенью биодоступности энисамия йодида в разных клетках. Следует также учитывать следующее обстоятельство: клеточная линия Vero является дефектной по генам интерферона, а именно – делецией гена *IFNB1* [21, 22]. Вследствие этого в ней не могут быть в полной степени реализованы реакции неспецифического (врожденного) иммунитета, такие как индукция интерферона, последующее связывание его с рецептором и дальнейшая активация интерферонстимулированных генов, запускающих противовирусный ответ клеток. Из полученных в настоящей работе данных видно, что в тех клеточных линиях, которые обладают полноценной системой интерфероновой защиты, противовирусные свойства энисамия йодида проявляются сильнее, чем в клетках Vero, где способность к нему отсутствует. Исходя из этого можно предположить, что помимо прямого противовирусного действия активность энисамия йодида в определенной степени обусловлена активацией системы врожденного иммунитета в ответ на вирусную инфекцию.

Заключение

С точки зрения практического применения препарата особенно важно подчеркнуть, что из использованных шести клеточных линий различного генеза ингибирующая активность энисамия йодида против респираторных вирусов человека в наибольшей степени проявилась в клетках A549, имеющих как раз легочное происхождение, т.е. линии, максимально приближенной к естественной мишени этих вирусов. Полученные данные служат основанием для применения этого соединения в качестве профилактического и/или лечебного средства против гриппа и ОРВИ.

Конфликт интересов: Исследование проведено при финансовой поддержке ОАО «Авексима».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ruuskanen O, Meurman O, Sarkkinen H. Adenoviral diseases in children: a study of 105 cases. *Pediatrics*. 1985;76:79-83.
2. Samson M, Pizzorno A, Abed Y, Boivin G. Influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors. *Antiviral Res.* 2013;98:174-85. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.03.014
3. Steel J, Lowen AC. Influenza A virus reassortment. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2014;385:377-401. doi: 10.1007/82_2014_395
4. Henrickson, KJ. Parainfluenza viruses. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16:242-64.
5. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet.* 2011;377:1264-75.
6. Wadell G. Molecular epidemiology of human adenoviruses. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1984;110:191-220.
7. Erdman DD, Xu W, Gerber SI, et al. Molecular epidemiology of adenovirus type 7 in the United States, 1966–2000. *Emerg Infect Dis.* 2002;8:269-77.
8. Munoz FM, Piedra PA, Demmler GJ. Disseminated adenovirus disease in immunocompromised and immunocompetent children. *Clin Infect Dis.* 1997;27:1197-200.
9. Azbug MJ, Levin MJ. Neonatal adenovirus infection: four patients and review of the literature. *Pediatrics.* 1991;87:890-6.
10. Rosario RF, Kimbrough RC, Van Buren DH, Laski ME. Fatal adenovirus serotype-5 in a deceased-donor renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis.* 2006;8(1):54-7.
11. Abarca VK, Le Corre PN, Perret PC, et al. Disseminated and fatal adenovirus infection in an immunocompromised child. *Rev Chilena Infectol.* 2008;25(2):127-32.
12. Boltz D, Peng X, Muzzio M, et al. Activity of enisamium, an isonicotinic acid derivative, against influenza viruses in differentiated normal human bronchial epithelial cells. *Antivir Chem Chemother.* 2018;26:2040206618811416. doi: 10.1177/2040206618811416

13. Hume A, Mühlberger E. Marburg Virus Viral Protein 35 Inhibits Protein Kinase R Activation in a Cell Type-Specific Manner *J Infect Dis.* 2018;218(Suppl_5):S403-S408. doi: 10.1093/infdis/jiy473
14. Zurney J, Howard KE, Sherry B. Basal expression levels of IFNAR and Jak-STAT components are determinants of cell-type-specific differences in cardiac antiviral responses. *J Virol.* 2007;81(24):13668-80. doi: 10.1128/JVI.01172-07
15. Melchjorsen J, Jensen SB, Malmgaard L, et al. Activation of innate defense against a paramyxovirus is mediated by RIG-I and TLR7 and TLR8 in a cell-type-specific manner. *J Virol.* 2005;79(20):12944-51. doi: 10.1128/JVI.79.20.12944-12951.2005
16. Goutagny N, Jiang Z, Tian J, et al. Cell type-specific recognition of human metapneumoviruses (HMPVs) by retinoic acid-inducible gene I (RIG-I) and TLR7 and viral interference of RIG-I ligand recognition by HMPV-B1 phosphoprotein. *J Immunol.* 2010;184(3):1168-79. doi: 10.4049/jimmunol.0902750
17. Mesa B. The Effect of Cell Type on the Efficacy of CMV Antiviral Drugs. Virginia Commonwealth University, 2008.
18. Chung D. The Establishment of an Antiviral State by Pyrimidine Synthesis Inhibitor is Cell Type-Specific. *J Antimicrob Agents.* 2015;1(1):101.
19. Cocking D, Cinatl J, Boltz DA, et al. Antiviral effect of a derivative of isonicotinic acid enisamium iodide (FAV00A) against influenza virus. *Acta Virol.* 2018;62(2):191-5. doi: 10.4149/av_2018_211
20. Haltner-Ukomadu E, Gureyeva S, Burmaka O, et al. In Vitro Bioavailability Study of an Antiviral Compound Enisamium Iodide. *Sci Pharm.* 2018;86(1):3. doi: 10.3390/scipharm86010003
21. Mosca JD, Pitha PM. Transcriptional and posttranscriptional regulation of exogenous human beta interferon gene in simian cells defective in interferon synthesis. *Mol Cell Biol.* 1986 Jun;6(6):2279-83. doi: 10.1128/mcb.6.6.2279
22. Emeny JM, Morgan MJ. Regulation of the interferon system: evidence that Vero cells have a genetic defect in interferon production. *J Gen Virol.* 1979;43(1):247-52. doi: 10.1099/0022-1317-43-1-247

Поступила 22.09.2020

Патогенез, диагностика, профилактика и лечение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при инфекции COVID-19

П.А. Воробьев^{1,2}, А.П. Момот³, Л.С. Краснова⁴, А.П. Воробьев¹, А.К. Талипов^{5,6}

¹РОО «Московское городское научное общество терапевтов», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Москва, Россия;

³Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Барнаул, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁵Научный центр реконструктивно-восстановительной хирургии Минздрава Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызстан;

⁶Университет им. Эрasmus Роттердамского, Роттердам, Голландия

Резюме

Цель. Клиническая характеристика диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) при инфекции COVID-19 и оценка эффективности комплексной терапии этого синдрома на этапах профилактики и лечения различных осложнений.

Материалы и методы. Изучение публикаций проводили через поисковые системы в Интернете по ключевым словам. Для диагностики инфекции использовалась программа COVID-19 на платформе MeDiCase, находящаяся в открытом доступе в сети Интернет на сайте по ссылке www.medicase.pro, которая с чувствительностью 89,47% позволяет предположить диагноз. Под наблюдением состояли 85 больных с острым COVID-19 с легким и среднетяжелым течением болезни в возрасте от 11 до 81 года. Наличие возбудителя подтверждено иммунологически у 12% больных, в остальных случаях диагноз основывался на результатах автоматизированного опроса в системе MeDiCase. Всем больным согласно рекомендациям МГНОТ назначался один из оральных прямых антикоагулянтов – Эликвис в дозе 5 мг 2 раза в сутки, Ксарелто в дозе 10 мг 2 раза в сутки или Прадакса в дозе 110 мг 2 раза в сутки на срок не менее 2 нед. Все остальные препараты с противовирусным, иммуномодулирующим действием, антибиотики отменялись.

Результаты. Наличие ДВС-синдрома обосновывается морфологической картиной изменений в органах и тканях, клиническими (гематомно-петехиальный тип кровоточивости в сочетании с тромбозомболическим синдромом и наличием тромбозоваскулита) и лабораторными изменениями: повышение уровня растворимых комплексов фибрин-мономеров, Д-димера, гиперфибриногенемией, реже – тромбоцитопенией, нарушением фибринолитической активности. Редко встречаются феномен потребления факторов свертывания и профузные кровотечения. В лечении ДВС-синдрома используются прямые антикоагулянты, трансфузии свежзамороженной плазмы и плазмаферез. В работе приведены собственные положительные результаты раннего назначения на амбулаторном этапе прямых оральных антикоагулянтов в профилактических дозах (ни одного случая прогрессирования заболевания), отдельные случаи использования свежзамороженной плазмы и плазмафереза.

Заключение. ДВС-синдром с развитием тромбозоваскулита является важнейшим патогенетическим механизмом развития микротромботических и геморрагических нарушений в органах при инфекции COVID-19, приводящих к нарушению функций легких, головного мозга и других нервных тканей, почек, тромбозомболическим осложнениям и др. Многие симптомы болезни могут быть связаны с нарушением нервной регуляции функций органов и систем. Профилактика тромбозоваскулита эффективна уже на стадии первой манифестации болезни с амбулаторным применением прямых антикоагулянтов (оральных, низкомолекулярных гепаринов). В случае более тяжелых проявлений (осложнений) болезни эффективно дополнительное применение свежзамороженной плазмы и плазмафереза.

Ключевые слова: диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, тромбозоваскулит, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, антикоагулянты, свежзамороженная плазма, плазмаферез.

Для цитирования: Воробьев П.А., Момот А.П., Краснова Л.С. и др. Патогенез, диагностика, профилактика и лечение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при инфекции COVID-19. Терапевтический архив. 2020; 92 (11): 51–56. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000887

Pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment of disseminated intravascular coagulation syndrome in COVID-19 infection

P.A. Vorobyev^{1,2}, A.P. Momot³, L.S. Krasnova⁴, A.P. Vorobiev¹, A.K. Talipov^{5,6}

¹Moscow City Scientific Society of Physicians, Moscow, Russia;

²Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia;

³Altai branch of the National Medical Research Center of Hematology, Barnaul, Russia;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁵Scientific Center for Reconstructive Surgery, Bishkek, Kyrgyzstan;

⁶Erasmus University Rotterdam, Rotterdam, Holland

Aim. Clinical characteristics of disseminated intravascular coagulation (DIC) in COVID-19 infection and assessment of the effectiveness of complex therapy for this syndrome at the stages of prevention and treatment of various complications.

Materials and methods. The study of publications was carried out through search engines on the Internet using keywords. To diagnose the infection, the COVID-19 program was used on the MeDiCase platform, which is publicly available on www.medicase.pro, which suggests a diagnosis with a sensitivity of 89.47%. The study included 85 patients with acute COVID-19 with mild to moderate disease, aged 11 to 81 years. The presence of the pathogen was confirmed immunologically in 12% of patients; in other cases, the diagnosis was based on the results of an automated survey in the MeDiCase system. All patients, according to the MGNOT recommendations, were prescribed one of the oral direct anticoagulants - Eliquis at a dose of 5 mg 2 times a day, Ksarelto at a dose of 10 mg 2 times a day or Pradax at a dose of 110 mg 2 times a day for at least 2 weeks. All other drugs with antiviral, immunomodulatory effects, antibiotics were canceled.

Results. The presence of DIC is substantiated by the morphological picture of changes in organs and tissues, clinical (hematoma-petechial type of bleeding in combination with thromboembolic syndrome and the presence of thrombovasculitis) and laboratory changes: an increase in the level of soluble fibrin-monomer complexes, D-dimer, hyperfibrinogenaemia, less often - thrombocytopenia, violation of fibrinolytic activity. The phenomenon of consumption of clotting factors and profuse bleeding are rare. Direct anticoagulants, fresh frozen plasma transfusions and plasmapheresis are used in the treatment of disseminated intravascular coagulation. The paper presents its own positive results of early prescription at the outpatient stage of direct oral anticoagulants in prophylactic doses (no case of disease progression), individual cases of the use of fresh frozen plasma and plasmapheresis.

Conclusion. DIC syndrome with the development of thrombovasculitis is the most important pathogenetic mechanism for the development of microthrombotic and hemorrhagic disorders in organs during infection with COVID-19, leading to dysfunction of the lungs, brain and other nerve tissues, kidneys, thromboembolic complications, etc. Many symptoms of the disease may be associated with a violation of the nervous regulation of the functions of organs and systems. Prevention of thrombovasculitis is effective already at the stage of the first manifestation of the disease with the outpatient use of direct anticoagulants (oral, low molecular weight heparins). In case of more severe manifestations (complications) of the disease, additional use of freshly frozen plasma and plasmapheresis is effective.

Key words: disseminated intravascular coagulation, thrombovasculitis, novel coronavirus infection, COVID-19, anticoagulants, fresh frozen plasma, plasmapheresis.

For citation: Vorobyev P.A., Momot A.P., Krasnova L.S., et al. Pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment of disseminated intravascular coagulation syndrome in COVID-19 infection. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (11): 51–56. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000887

АЧТВ – активированное частичное тромбиновое время
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
ДИ – доверительный интервал
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
МГНОТ – Московское городское научное общество терапевтов
РФМК – растворимые комплексы фибрин-мономеров
СЗП – свежемороженая плазма
НМГ – низкомолекулярные гепарины

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОрПА – оральные прямые антикоагулянты
ПФ – плазмаферез
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
Ig – иммуноглобулин
tPA – тканевый активатор плазминогена
VWF (von Willebrand factor) – фактор фон Виллебранда

Новая инфекция, вызванная коронавирусом SARS-CoVID-19, впервые выявлена в декабре 2019 г. в китайском городе Ухань. Она характеризовалась быстротой распространения и тяжестью поражения легких с высокой летальностью. Уже первые сообщения содержали информацию о большой вовлеченности в патогенез осложнений этой инфекции системы свертывания крови с развитием гиперкоагуляции, напоминающей таковую при гриппе H1N1. Представления о патогенезе подобных осложнений при различных инфекциях связаны с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома) и хорошо известны по работам З.С. Баркагана и его школы.

Цель исследования – клиническая характеристика ДВС-синдрома при инфекции COVID-19 и оценка эффективности комплексной терапии этого синдрома на этапах профилактики и лечения различных осложнений.

Задачи:

1. Оценить по литературным данным и результатам собственных наблюдений особенности клинической картины ДВС-синдрома при инфекции COVID-19.
2. Выявить больных с инфекцией COVID-19 с применением системы искусственного интеллекта MeDiCase.
3. Оценить эффективность комплексных терапевтических подходов к лечению выявляемых нарушений гемостаза при инфекции COVID-19.

Сведения об авторах:

Момот Андрей Павлович – д.м.н., проф., дир. Алтайского филиала ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-8413-5484

Краснова Любовь Сергеевна – к.м.н., доц. каф. общей врачебной практики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-8102-3989

Воробьев Андрей Павлович – к.м.н., координатор Высшей школы терапии РОО МГНОТ. ORCID: 0000-0003-3851-8473

Талипов Амир Каренович – врач, Научный центр реконструктивно-восстановительной хирургии, аспирант Университета им. Эразма Роттердамского. ORCID: 0000-0001-8670-2238

Материалы и методы

Изучение публикаций по теме проводили через поисковые системы в Интернете по ключевым словам «ДВС-синдром», «коагулопатия», «гиперкоагуляция», отдельных компонентов свертывающей системы на русском и английском языке в сочетании с различными наименованиями новой вирусной инфекции COVID-19.

В процессе работы использована разработанная нами программа COVID-19 на платформе MeDiCase, находящаяся в открытом доступе в сети Интернет на сайте по ссылке www.medicase.pro [1]. Программа представляет собой короткий древовидный вопросник. После прохождения опроса больной получает предварительные диагностические гипотезы с вероятностью патологии и ссылкой на выдержки по самолечению на основе рекомендаций Московского городского научного общества терапевтов (МГНОТ) по диагностике и терапии ДВС-синдрома при вирусном поражении легких [2]. Автоматизированная система позволяет предположить диагноз с чувствительностью 89,47% [1]. Через дистанционный опрос прошли более 4500 русскоговорящих больных из многих стран мира.

Под наблюдением состояли 85 больных с острым COVID-19 в возрасте от 11 до 81 года. Наличие возбудителя подтверждено иммунологически – методом полимеразной цепной реакции или исследование иммуноглобулина (Ig) М и IgG – у 12% больных, в остальных случаях диагноз основывался на результатах автоматизированного опроса в системе MeDiCase. Под наблюдением пациенты попадали в срок от первых суток до 1 нед от развития первых симптомов заболевания. Рекомендации МГНОТ [2] использовались при ам-

Контактная информация:

Воробьев Павел Андреевич – д.м.н., проф., председатель правления РОО МГНОТ, зав. каф. гематологии и гериатрии МИНО ФГБОУ ВО МГУП. Тел.: +7(495)230-81-91; e-mail: paanvo@me.com; ORCID: 0000-0003-2500-1555

булаторной терапии больных со средней тяжестью выраженности инфекции COVID-19 согласно критериям [2]. Всем больным назначался один из оральных прямых антикоагулянтов (ОрПА) – Эликвис в дозе 5 мг 2 раза в сутки, Ксарелто в дозе 10 мг 2 раза в сутки или Прадакса в дозе 110 мг 2 раза в сутки. Эти препараты, согласно инструкциям и установленным различными клиническими рекомендациями общим подходам к профилактике тромбоэмболических осложнений, не требуют лабораторного контроля системы гемостаза ни перед назначением, ни в процессе применения. Терапия и наблюдение продолжались не менее 2 нед, всем рекомендовалось пролонгировать ее до 1 мес. Все остальные препараты с противовирусным, иммуномодулирующим действием, антибиотики отменялись.

Результаты

Подробное определение ДВС-синдрома и его обоснование дано в рекомендациях МГНОТ [2]. ДВС-синдром является обязательной реакцией системы свертывания крови на любое воспаление, гибель клеток (некроз или травма) или бактерий (гнойные очаги, бактерицидные антибиотики), воздействие цитокинов при иммунном патологическом процессе (аутоиммунный, «цитокиновый шторм» с переходом в «воспалительно-тромботическое торнадо»). ДВС-синдром начинается с образования микротромбов, в последующем могут появиться тромбы в венах, артериях, полостях сердца (ушко предсердия) с развитием венозных и артериальных тромбоэмболических осложнений. Массивное микротромбообразование на фоне воспаления (тромбо- васкулит) или без него вызывает многочисленные нарушения функции органов и тканей (вплоть до полиорганной недостаточности), включая почечный, легочный, кардиоваскулярный и мозговой дефицит. Важным патогенетическим элементом ДВС-синдрома является нарушение проницаемости сосудистой стенки для белков и клеток крови, бактерий и вирусов, снижение барьерной функции и целостности (изъязвление) слизистых оболочек полых органов, что приводит к бактериальной контаминации и кровотечениям с развитием локальных инфекционных осложнений или сепсиса. Характерны для тяжелой формы течения ДВС-синдрома централизации кровотока из-за полной блокады микроциркуляции и падение артериального давления (гемодинамический шок). Важной, но не обязательной составляющей ДВС-синдрома является развитие кровоточивости по гематомно-петехиальному (смешанному) типу с диapedезом эритроцитов, синяковостью, спонтанными или индуцированными кровоизлияниями в органы и ткани (гематомы), профузными наружными кровотечениями. Развитие геморрагического синдрома способствует как нарушению целостности слизистых оболочек и проницаемости сосудов, так и снижению уровня факторов свертывающей (включая тромбоциты), противосвертывающей, фибринолитической систем (синдром потребления). Нужно упомянуть и про гемолитическую анемию механического типа вследствие фрагментации эритроцитов (шизоцитоз).

Это определение оказалось важным для понимания происходящих при новой коронавирусной инфекции процессов. При анализе микрофотограмм морфологии тканей на аутопсии, представленных в атласе под редакцией профессора О.В. Заратьянда и соавт. [3], видны множественные микротромбы с образованием экстравазально белковых (фибриновых) и эритроцитарных тромбов, распространенного тромбоза, диapedеза эритроцитов и микрокровоизлияний в ткани. Следует отметить, что фибриновое заполнение аль-

веол при инфекции COVID-19 (фибриновое легкое) гораздо менее выражено, чем при гриппе H1N1 [4]. При этой гриппозной инфекции поражения легких развивались стремительно именно за счет экссудативного феномена, приводя к развитию острой дыхательной недостаточности (острого респираторного дистресс-синдрома – ОРДС) всего за несколько часов.

Особенностью ДВС-синдрома при инфекции COVID-19 является активация процесса коагуляции по внешнему пути за счет выброса факторов иммунновоспалительной реакции. Кроме непосредственной активации факторов свертывания, считается, что «цитокиновый шторм» оказывает повреждающее действие и на сосудистый эндотелий, рекрутирует в очаг повреждения лейкоциты, макрофаги, лимфатические клетки. Самоподдерживающаяся реакция приводит к «воспалительно-тромботическому торнадо» с генерализованной эндотелиопатией. Свидетелем мощного поражения эндотелия (но не обязательно клеточной гибели) является выброс высокомолекулярного (мультимера) фактора фон Виллебранда (von Willebrand factor – VWF). В нормальных условиях VWF деградирует на относительно небольшие фрагменты под действием металлопротеиназы ADAMTS-13. Однако относительный дефицит этого фермента на фоне образования больших объемов VWF ведет к накоплению VWF и дополнительной стимуляции плазменного и тромбоцитарного пути свертывания крови, массивному микротромбообразованию. Показано, что уровень VWF в 4,8 раза выше у больных с COVID-19 ($p < 0,0001$ по сравнению с контролем), активность ADAMTS-13 существенно не различалась, но имелась относительная недостаточность последнего: соотношение ADAMTS-13 к VWF значительно ниже в группе COVID-19, чем в контрольной группе (24,4±20,5 против 79,7±33,2, $p < 0,0001$), при этом у 14 пациентов (18,7% от всей группы) – ниже критического уровня соотношения в 10 раз, что характерно, например, для тромбоцитарной тромбоцитопенической пурпуры [5]. В заключение авторы делают вывод, что такое накопление VWF, которое не может быть устранено собственными ферментами, является прямым показанием к плазмаферезу (ПФ).

Исследование итальянских авторов показало, что частота тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) составляет 22,2%, а среди 393 пациентов из Нью-Йорка только 13 (3,3%) пациентов имели ТЭЛА, причем 10 (7,7%) из этих пациентов получали искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), а 3 (1,1%) не подвергались механической вентиляции легких [6].

Особенностью клинических проявлений инфекции COVID-19, наряду с поражением легких, являлось частое поражение мозговых тканей [7–9]. В основе этих поражений лежит тромбоз с развитием энцефаломиелита [3] при обнаружении различных антител, в частности антифосфолипидных [10], и антимиелин-олигодендроцитных гликопротеиновых антител [11]. Клинически ковидный энцефаломиелит проявляется выраженными головными болями, не соответствующими температуре и интоксикации, неадекватной слабостью, нарушением терморегуляции (высокая температура при неэффективности антипиретиков, гипотермия), нарушениями сна, яркими сновидениями, депрессией и плаксивостью.

Для ДВС-синдрома характерно поражение микроциркуляции почек с развитием острой почечной недостаточности. Это осложнение встречается у 15% больных с инфекцией COVID-19 в тяжелой стадии процесса [1].

Существенное значение имеет лабораторное подтверждение изменений в системе свертывания крови. С первых публикаций отмечено наличие гиперкоагуляции, определяе-

мой ориентировочными исследованиями гемостаза, такими как активированное частичное тромбоновое время (АЧТВ), тромбоэластограмма; получивший в последнее время в России развитие тест «тромбодинамики». Укорочение временных параметров ничего не говорит о происходящих в системе свертывания процессах. При исследовании крови обнаружили как наличие гиперфибриногенемии (что, по мнению многих авторов, свидетельствовало о воспалительной реакции), так и гипофибриногенемии. Нередко наблюдался быстрый переход от гипер- к нормо- и гипофибриногенемии. Такая динамика является проявлением феномена потребления факторов свертывания, характерного для ДВС. Снижение фибриногена являлось важным прогностическим признаком негативного течения заболевания COVID-19 [12]. Авторы указывают на основе метаанализа 9 исследований с участием 1779 пациентов с COVID-19, что и тромбоцитопения является предиктором высокой летальности: прогностически неблагоприятным был уровень тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$, а в группе тяжелых пациентов уровень тромбоцитов опускался до $29\text{--}35 \times 10^9/\text{л}$.

Свидетелем идущего свертывания крови являются растворимые комплексы фибрин-мономеров (РФМК) – переходная форма от фибриногена к фибрин-полимеру, являющемуся основой сгустка. Следует отметить, что в публикуемых работах нам не удалось найти сведений про РФМК, однако в нашем собственном исследовании амбулаторных больных с COVID-19 РФМК повышен в 94% случаев.

Система фибринолиза при COVID-19 продемонстрировала заметно повышенные уровни тканевого активатора плазминогена (tPA) и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) среди пациентов, госпитализированных с COVID-19. Уровень этих факторов имел сильную корреляцию с количеством нейтрофилов и маркерами активации нейтрофилов, но не с уровнем D-димера. Отметим, что высокие уровни tPA и PAI-1 связаны с ухудшением респираторного статуса и высокие уровни tPA сильно коррелировали с летальностью и со значительным усилением спонтанного лизиса сгустков *ex vivo*. [13] Можно предположить, что уровень плазминогена недостаточен при тяжелом течении COVID-19, что также свойственно феномену потребления при ДВС.

Физиологически деструктивная активация системы свертывания крови – ДВС – при ОРДС является результатом усиленной активации свертывания и распространения микротромбов вместе с подавлением фибринолиза. Этот процесс опосредованно демонстрирует дисфункцию легочного эндотелия [14].

Косвенным отражением функции фибринолиза является уровень D-димера – одного из вариантов продуктов деградации фибрина. При активации системы гемостаза и сохраненной активности фибринолиза уровень D-димера будет нарастать, при снижении фибринолитической активности – уменьшаться. При сравнении уровня D-димера у 57 пациентов с пневмонией COVID-19 и 46 пациентов с внебольничной бактериальной пневмонией уровни D-димера значительно увеличены в обеих группах, но достоверно выше у пациентов с COVID-19 ($p < 0,05$). При последней патологии отмечена прямая корреляция уровня D-димера с маркерами воспаления, но не было высокой корреляции между ТЭЛА и уровнем D-димера. При лечении уровень D-димера снижался синхронно со снижением уровня С-реактивного белка. Авторы считают, что неразумно судить о необходимости антикоагуляции только по уровням D-димера. [15]. В наших исследованиях амбулаторных больных с COVID-19 уровень D-димера повышался незначительно и лишь у 43,5% пациентов.

Терапия ДВС-синдрома

В рекомендациях МГНОТ [2] сформулированы основные положения применения комплексной терапии ДВС-синдрома при инфекции COVID-19. Среди них – применение антикоагулянтов, трансфузии СЗП и ПФ. Для купирования «цитокинового шторма» обосновано использование пульс-терапии метипредом.

Исторически при ДВС-синдроме использовался гепарин, однако сегодня спектр прямых антикоагулянтов значительно расширился за счет низкомолекулярных гепаринов – НМГ (далтепарин, надропарин, парнапарин, эноксапарин) и ОрПА, избирательно блокирующих Ха (апиксабан, ривароксабан) или Па (дабигатран) факторы свертывания. Опыт применения всех антикоагулянтов при ДВС-синдроме отсутствует. Продолжается обсуждение применяемых доз, самого спектра лекарств. Так во многих рекомендациях по COVID-19 указывается на необходимость замены применяемых ранее ОрПА на НМГ в условиях стационара [16].

Рекомендации МГНОТ [2] расширили сферу применения прямых антикоагулянтов на период начальных симптомов заболевания и в постковидном периоде. Предпосылкой являлся факт патогенетического значения ДВС-синдрома в развитии основных симптомов заболевания – от первых его проявлений, связанных с тромбозом головного мозга, до развития последующих полиорганных поражений. Так как применение НМГ в амбулаторных условиях и в рамках ответственного самолечения трудно выполнимо, учитывая большой многолетний опыт применения ОрПА для профилактики тромбоэмболизма, именно эта группа рекомендована для амбулаторной терапии.

В результате применения оральных антикоагулянтов мы отметили резкий «обрыв» симптоматики болезни на 2-е сутки приема ОрПА: снижение температуры до субфебрильных или нормальных значений, резкое уменьшение головной боли и слабости у 93% больных, у 7% позитивная динамика являлась отсроченной на срок до 5–7 дней. Не отметили ни одного случая прогрессирования заболевания – увеличения одышки, нарушения сатурации крови кислородом. Лишь в одном случае больная 81 года госпитализирована, но уже на 2-е сутки госпитализации и гипертермия, и сатурация пришли в норму. Полностью симптоматика заболевания исчезала в сроки от 3–4 дней до 2–3 нед. Следует отметить, что меньшие дозы ОрПА (Эликвис 5 мг/сут вместо 10 мг, Ксарелто 10 мг/сут вместо 20 мг) не оказывали клинически выраженного эффекта у 6 наших пациентов и всегда требовали двукратного увеличения дозы с получением желаемого результата. Более того, у одного пациента ранее (через 4 дня от начала терапии) уменьшение дозы Эликвиса с 10 до 5 мг сопровождалось «выражом» лихорадки с быстрым ее купированием после возврата к прежней дозе ОрПА.

Терапия антикоагулянтами в более выраженных стадиях заболевания проводится НМГ вначале в профилактических дозах, а при отсутствии изменений в хронометрических (ориентировочных) оценках гемостаза – в терапевтических. Уже первые сообщения демонстрировали высокую эффективность прямых антикоагулянтов: у пациентов на ИВЛ ($n=395$) летальность составила 29,1% с медианной выживаемостью 21 день для лечившихся антикоагулянтами по сравнению с 62,7% с медианной выживаемостью 9 дней у больных, не получавших антикоагулянты [17].

Следует отметить, что, по данным американских авторов, при сравнении групп с программами лечения без применения антикоагулянтов ($n=1530$), с применением антикоагулянтов в терапевтической ($n=900$) или профилактической

дозах ($n=1959$) имела низкая внутрибольничная летальность (скорректированное отношение рисков равно 0,53, 95% доверительный интервал – ДИ 0,45–0,62; 0,50, 95% ДИ 0,45–0,57 для групп на антикоагулянтах соответственно) и интубация (0,69, 95% ДИ 0,51–0,94 и 0,72, 95% ДИ 0,58–0,89 соответственно). Важно отметить, что не отмечено статистически значимой разницы между терапевтическим ($n=766$) и профилактическим ($n=1860$) режимами антикоагуляции (0,86, 95% ДИ 0,73–1,02; $p=0,08$). У 89 (2%) пациентов имелись обширные клинически значимые кровотечения, из них 27/900 (3,0%) на терапевтическом режиме, 33/1959 (1,7%) на профилактическом и 29/1530 (1,9%) без антикоагулянтов. Из 26 вскрытий у 11 (42%) имелись тромбозомболические состояния без клинической картины, при этом 3 (27%) получали антикоагулянты в терапевтической дозе [18].

Нами не обнаружено публикаций по применению СЗП при инфекции COVID-19. Мы располагаем двумя случаями прямого использования этого компонента крови. В первом случае это ребенок 12 лет с наследственным дефицитом антитромбина III (у отца – 47%, у ребенка в 2015 г. – 57%). На фоне инфекции (позитивный тест полимеразной цепной реакции от 15.09.2020) слева развился окклюзивный тромбоз общей бедренной вены и глубокой бедренной вены, глубоких вен голени (непроходимы), поверхностная бедренная, большая и малая подкожные вены проходимы частично. Учитывая данные анамнеза, одновременно с введением гепарина (26 тыс. ЕД в сутки) перелита СЗП в объеме 500, 1000 мл. По данным АЧТВ имелось отчетливое удлинение этого хронометрического показателя с 24,5 до 64,5 с, клиническое улучшение состояния. В последующем ежедневно вводили по 600 мл СЗП, продолжалась терапия гепарином под контролем АЧТВ. Перед выпиской из стационара больной переведен на апиксабан 5 мг 2 раза в сутки.

Больной П., 65 лет, заболел COVID-19 23.06.2020. Среди прочих признаков: температура повышалась до 38,0–39,0°C. Диагноз подтвержден методом полимеразной цепной реакции. В связи с невозможностью госпитализации получал всю терапию амбулаторно. 01.07.2020 на компьютерной томографии обнаружено 72% поражения легочной ткани по типу «матового стекла». Проводилась терапия дексаметазоном 12 мг, надропарином кальция по 0,4 мг 2 раза в сутки, антибактериальная терапия. Из-за снижения сатурации крови до 80% начата неинвазивная вентиляция легких в объеме 5 л. Ввиду отсутствия клинического эффекта и дальнейшего снижения сатурации до 70% 04.07 проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 500 мг внутривенно (3 дня подряд), неинвазивная вентиляция увеличена до 15 л. Больной переведен в прон-позицию. Сатурация при этом увеличилась с 70 до 88%. 05.07 сатурация в покое 81%, при кашле и движении – 50%. В состоянии сидя сатурация 70%. 06.07 сатурация снижается с 80 до 60% при малейшем движении. Произведена трансфузия 520 мл СЗП. На боку сатурация 76% в начале трансфузии и 93% к концу вливания (1,5 ч). Больной ощутил прилив сил. Самостоятельно опорожнил кишечник. Посчитал, что может «встать и пойти». 07.07 – отключение двух концентраторов: сидя сатурация 80–87%. 08.07 – повторная трансфузия СЗП 550 мл. Появились лихорадка, обильный пот, жажда, аппетит. Состояние значительно лучше, сатурация 90% на 5 л кислородной поддержки. К НМГ добавлен ривароксабан 20 мг в сутки с последующим прекращением инъекций НМГ. 09.07 – 3-я трансфузия СЗП в объеме 330 мл. Сатурация 75% без респираторной поддержки. 11.07 самостоятельно ходил в

туалет, при ходьбе появлялась одышка. К 21.07.2020 больной не имел признаков заболевания, вел активный образ жизни.

На первом месте в разделе «Терапия спасения» во многих рекомендациях стоит ПФ [19]. Несмотря на то, что ПФ вошел во Временные рекомендации Минздрава России еще в мае [16], применение его ограничено из-за отсутствия доступа к методу.

Описания эффектов ПФ при инфекции COVID-19 в литературе чаще носят характер казуистических сообщений [11, 20, 24]. По устным сообщениям коллеги М. Карбузова из Тольятти, они провели малообъемный ПФ (по 650 мл) у 11 пациентов. Все больные находились на ИВЛ с терминальными состояниями, сатурация крови не превышала 80%. У одной пациентки произошла сразу после процедуры (при попытке переворота в прон-позицию) ТЭЛА, в последующем она погибла. У 4 пациентов сразу на процедуре сатурация повысилась до 94%, на 2-е сутки после процедуры сатурация 89%. Все эти больные впоследствии выписаны из стационара. Респондент отмечает, что в основном процедуру делали «уже поздно», более раннее проведение ПФ имело отчетливый позитивный эффект.

Это подтверждают и другие работы по применению ПФ при ОРДС. Вот выводы J. Chang и соавт.: «максимально раннее вмешательство с использованием ПФ является единственным потенциально эффективным средством для спасения жизни при ОРДС. В противном случае, после того, как пациент укоренится в ИВЛ... выздоровление от ОРДС может стать проблематичным даже с ПФ. Как и при сепсисе и септическом шоке, ПФ использовали спорадически при ОРДС, без понимания концепции микротромбогенеза, и показали значительное преимущество... в отчетах о случаях и ограниченных клинических сериях» [21].

Иранские авторы сообщили о серии случаев из 8 пациентов с COVID-19 в стадии септического шока и ОРДС. Наряду с большими дозами кортикостероидов и введением интерферона им выполнен фильтрационный ПФ в объеме 2 л фильтрации в день, с замещением 4 ед. СЗП и альбумином. Лишь 1 пациент умер, у остальных респираторный статус значительно улучшился после ПА. Через 2 нед наблюдения у пациентов не отмечено клинически значимых симптомов, связанных с COVID-19. Авторы делают вывод, что ПФ являлся спасительным для пациентов в критическом состоянии [22].

О 4 больных с COVID-19 в критическом состоянии, у которых не было эффекта от проводимой терапии, сообщают J. Fernandez и соавт. Провели от 2 до 6 сеансов ПФ с удалением 1,2 объема плазмы за сеанс и заменой альбумином, СЗП и иммуноглобулинами. Во всех случаях достигнута быстрая позитивная клиническая динамика и быстро (уже через 1 сут после первого сеанса) снизились сывороточные маркеры воспаления и активации макрофагов [23].

Таким образом, при инфекции COVID-19 имеется ДВС-синдром, комплексная терапия которого эффективна как на ранних стадиях заболевания, так и при развитии urgentных осложнений и должна применяться повсеместно.

Заключение

ДВС-синдром с развитием тромбоваскулита является важнейшим патогенетическим механизмом развития микротромботических и геморрагических нарушений в органах при инфекции COVID-19, приводящих к нарушению функций легких, головного мозга и других нервных тканей, почек, тромбозомболическим осложнениям и др.

Многие симптомы болезни могут быть связаны с нарушением нервной регуляции функций органов и систем.

Профилактика тромбозов эффективна уже на стадии первой манифестации болезни с амбулаторным применением прямых антикоагулянтов (оральных, НМГ).

В случае более тяжелых проявлений (осложнений) болезни эффективно дополнительное применение СЗП и плазмафереза.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Воробьев П.А., Воробьев А.П., Краснова Л.С. Результаты апробации автоматизированного опросника для выявления респираторных инфекций, включая COVID-19. *Клин. геронтология*. 2020;9-10:27 [Vorobyev PA, Vorobiev AP, Krasnova LS. Results of testing an automated questionnaire for respiratory infections, including COVID-19. *Clinical Gerontology*. 2020;9-10:27 (In Russ.)]. <https://kg.newdiamed.ru/issue/id117237>
2. Рекомендации МГНОТ по диагностике и интенсивной терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при вирусном поражении легких. Под ред. проф. Воробьева П.А. и проф. Елыкомова В.А. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2020;5-6 [MGNOT recommendations for the diagnosis and intensive care of disseminated intravascular coagulation syndrome in viral lung disease. Ed. by prof. Vorobyov PA and prof. Elykomov VA. Problems of standardization in healthcare. 2020;5-6 (In Russ.)]. doi: 10.26347/1607-2502202005-06099-111
3. Заратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М. и др. Патологическая анатомия COVID-19. Атлас. Под общ. ред. О.В. Заратьянца. М.: ДЗМ, 2020 [Zaratiyants OV, Samsonova MV, Mikhaleva LM, et al. Pathological anatomy of COVID-19. Medical atlas. Ed. by Zaratiyants OV. Moscow: Moscow Department of Healthcare, 2020 (In Russ.)]. https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/patanatomiya_COVID-19_fullv2_compressed.pdf
4. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8. doi: 10.1056/NEJMoa2015432
5. Doevelaar AAN, Bachmann M, Hoelzer B, et al. COVID-19 is associated with relative ADAMTS13 deficiency and VWF multimer formation resembling TTP. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.08.23.20177824
6. Antithrombotic Therapy in Patients with COVID-19. U.S. Department of Health & Human Services, National Institutes of Health. <https://www.nih.gov/coronavirus>
7. Воробьев П.А., Воробьев А.П., Краснова Л.С. Поражение центральной нервной системы при инфекции, вызванной вирусом COVID-19. *Клин. геронтология*. 2020;9-10:26-7 [Vorobyov PA, Vorobiev AP, Krasnova LS. Damage to the central nervous system in infection caused by the COVID-19 virus. *Clinical Gerontology*. 2020;9-10:26-7 (In Russ.)]. <https://kg.newdiamed.ru/issue/id117237>
8. Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):1028-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2125
9. Lu Y, Li X, Geng D, et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100484. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100484
10. Bowles L, Platton S, Yartey N, et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(3):288-90. doi: 10.1056/NEJMc2013656
11. Pinto AA, Carroll LS, Nar V, et al. CNS inflammatory vasculopathy with antimyelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in COVID-19. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(5). doi: 10.1212/NXI.0000000000000813
12. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;506:145-8. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022
13. Zuo Y, Warnock M, Harbaugh A, et al. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.08.29.20184358
14. Moore HB, Barrett CD, Moore EE, et al. Is there a role for tissue plasminogen activator as a novel treatment for refractory COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome? *Trauma Acute Care Surg*. 2020;88(6):713-4. doi: 10.1097/TA.0000000000002694
15. Yu B, Li X, Chen J, et al. Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50:548-57. doi: 10.1007/s11239-020-02171-y
16. Временные методические рекомендации – профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Минздрав России. Версия VI. 28.04.2020 [Temporary guidelines – prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of Russia. Version VI. 28.04.2020 (In Russ.)]. https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf
17. Delirium, rare brain inflammation and stroke linked to COVID-19. *University College London*. <https://www.ucl.ac.uk/news/2020/jul/delirium-rare-brain-inflammation-and-stroke-linked-covid-19>
18. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(1):122-4. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.001
19. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(16):1815-26. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.041
20. EVMS critical care covid-19 management protocol Developed and updated by P. Marik, MD Chief of Pulmonary and Critical Care Medicine Eastern Virginia Medical School. Norfolk, VA, 2020.
21. Самойлов А.С., Удалов Ю.Д., Круляков Н.М. и др. Опыт успешного применения новой методики лечения тяжелой формы COVID-19. *Клин. практика*. 2020;11(2):93-100 [Samoylov AS, Udalov YD, Kruglyakov NM, et al. A clinical case of successful application of a new treatment method for severe COVID-19. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):93-100 (In Russ.)]. doi: 10.17816/clinpract34529
22. Chang JC. Acute Respiratory Distress Syndrome as an Organ Phenotype of Vascular Microthrombotic Disease: Based on Hemostatic Theory and Endothelial Molecular Pathogenesis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029619887437. doi: 10.1177/1076029619887437
23. Adeli SH, Asghari A, Tabarraei R, et al. Therapeutic plasma exchange as a rescue therapy in patients with coronavirus disease 2019: a case series. *Pol Arch Intern Med*. 2020;130:455-8. doi: 10.20452/pamw.15340
24. Fernandez J, Gratacos-Ginès J, Olivas P, et al. Plasma Exchange: An Effective Rescue Therapy in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 Infection. *Crit Care Med*. 2020. doi: 10.1097/CCM.0000000000004613

Поступила 13.10.2020

Тяжелая вирусная-бактериальная пневмония, осложненная молниеносным легочным кровотечением с летальным исходом

О.Ю. Чижова, И.А. Русякова, И.Г. Бакулин, С.А. Винничук, В.И. Сахаров

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

Аннотация

Несмотря на значительные достижения и успехи медицинской науки, заболеваемость гриппом, его осложнения и социально-экономический ущерб не снижаются, оставаясь на высоком уровне. В клинике ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» за период с декабря 2018 по февраль 2019 г. из 89 госпитализированных пациентов с клинко-рентгенологической картиной пневмонии/острого бронхита у 29 (32%) подтверждена вирусная этиология. При этом у 27 (97%) пациентов выявлен грипп А (H1N1), в остальных двух случаях зарегистрирован вирус гриппа А (H3N2). Из 29 пациентов 9 (31%) по тяжести состояния госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии. Представлен случай тяжелого течения вирусной пневмонии при гриппе А (H3N2), осложненной молниеносным легочным кровотечением с летальным исходом.

Ключевые слова: вирус гриппа, легочное кровотечение, острый респираторный дистресс-синдром, септический шок, вирусно-бактериальная пневмония.

Для цитирования: Чижова О.Ю., Русякова И.А., Бакулин И.Г. и др. Тяжелая вирусная-бактериальная пневмония, осложненная молниеносным легочным кровотечением с летальным исходом. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (11): 57–61. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000373

Viruso-bacterial pneumonia, complicated by lightness pulmonary bleeding with death

O.Y. Chizhova, I.A. Ruslyakova, I.G. Baculin, S.A. Vinnichuk, V.I. Sakharov

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

Despite the significant achievements and successes of medical science, the incidence of influenza, its complications and socio-economic damage do not decrease, remaining at a high level. In the clinic of Mechnikov North-Western State Medical University from December 2018 to February 2019, from 89 hospitalized patients with pneumonia/acute bronchitis viral etiology was determined in 29 (32%). In 27 (97%) patients it was virus A (H1N1), in 2 cases – A (H3N2). 9 (31%) patients were severe and were hospitalized in intensive care unit. The case of severe viral pneumonia caused by A (H3N2) complicated by fulminant pulmonary hemorrhage with a lethal outcome is presented.

Keywords: influenza virus, pulmonary hemorrhage, acute respiratory distress syndrome, septic shock, viral and bacterial pneumonia.

For citation: Chizhova O.Y., Ruslyakova I.A., Baculin I.G., et al. Viruso-bacterial pneumonia, complicated by lightness pulmonary bleeding with death. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (11): 57–61. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000373

ДН – дыхательная недостаточность

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ЧСС – частота сердечных сокращений

Введение

Несмотря на значительные достижения и успехи медицинской науки, заболеваемость гриппом, его осложнения и социально-экономический ущерб не снижаются, оставаясь на высоком уровне. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно гриппом заболевают 20–30% детей и 5–10% взрослых, умирают от гриппа от 250 до 500 тыс. человек каждый год, а экономический ущерб от ежегодных эпидемий составляет от 1 до 6 млн дол. США на 100 тыс. населения [1, 2]. По данным российских исследований, смертность среди лиц старше 60 лет при острых респираторных вирусных инфекциях составляет 103,5 на 100 тыс. человек [3]. Среди вирусов гриппа наибольшее эпидемическое значение имеют вирусы типов А и В. Обращает внимание, что большинство эпидемий гриппа за последние 10 лет связано с циркуляцией вирусов гриппа А, и в частности с подтипом H3N2, тогда как вирусы гриппа А (H1N1) являлись причиной sporadicческой заболеваемости [4]. Характер течения тяжелого гриппа, вызванного пандемическим вирусом, существенно отличается от сезонного молниеносным пора-

жением нижних дыхательных путей с развитием пневмонии, острой дыхательной недостаточности (ДН) и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). При вирусных пневмониях прогрессирование острой ДН происходит молниеносно, даже на фоне специфического лечения [5, 6].

Вирусные инфекции в 1/3 случаев являются причиной всех внебольничных пневмоний, и основное значение среди них имеет вирус гриппа. По результатам крупного проспективного исследования внебольничной пневмонии в Испании с декабря 1993 по ноябрь 1995 г. ведущая этиологическая роль вируса гриппа составила 25%. По данным исследования Ю.В. Щерба, вирус гриппа А (H3N2) преобладал в 60% над всеми другими вирусными возбудителями, при этом в 25% – совместно со *Streptococcus pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* или *Chlamydia pneumoniae* [7].

Как известно, пневмонии подразделяются на три категории: первичная гриппозная (интерстициальная и геморрагическая), вторичная вирусно-бактериальная и поздняя бактериальная [8, 9]. При общем показателе летальности в 5% именно тяжелая первичная вирусная пневмония требовала госпитализации в стационары и достоверно чаще заканчи-

валась летальным исходом (19,2%) [7]. Альвеолярное кровоизлияние и массивное легочное кровотечение, довольно редкие осложнения вирусной пневмонии, наиболее часто сообщают о геморрагическом трахеобронхите без выраженной альвеолярной геморрагии.

Согласно данным центра по контролю и профилактике заболеваний США и российским авторам, во время пандемий гриппа самое частое осложнение вирусной пневмонии – ОРДС [10–12]. По данным К. То (2010 г.), частота развития ОРДС не зависела от вида пневмонии при гриппе, первичной вирусной или вторичной вирусно-бактериальной [13]. В исследовании причин смерти у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией частота развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания как одного из механизмов развития ОРДС [14] в группе вирусных пневмоний составляла 16%, тогда как в группе пневмоний невирусной этиологии – 6 [15]. При рефрактерной гипоксемии ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ мм рт. ст. при РЕЕР (positive end-expiratory pressure) выше 15 мм рт. ст.; $\text{pH} < 7,2$; оценка по шкале повреждения легких более 3 баллов) рекомендовано раннее начало экстракорпоральной мембранной оксигенации [12, 16–19].

В клинике ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» за период с декабря 2018 по февраль 2019 г. из 89 госпитализированных пациентов с клинко-рентгенологической картиной пневмонии/острого бронхита у 29 (32%) подтверждена вирусная этиология. При этом у 27 (97%) пациентов выявлен грипп А (H1N1), в остальных двух случаях зарегистрирован вирус гриппа А (H3N2). Вирусно-бактериальную ассоциацию имели 13 (45%) пациентов, наиболее частые возбудители – *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus viridans*. Из 29 пациентов 9 (31%) по тяжести состояния госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии.

В качестве клинического примера приводим историю болезни женщины 1956 года рождения с вирусно-бактериальной внебольничной пневмонией, ассоциированной с вирусом гриппа А (H3N2), осложненной легочным кровотечением. Необходимо отметить, что у данной пациентки отсутствовала вакцинация против гриппа.

27.02.2019 в 17:50 женщина госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии для больных терапевтического профиля с клинко-рентгенологической картиной тяжелой внебольничной левосторонней субтотальной пневмонии. На момент поступления беспокоили сухой кашель, слабость, одышка, повышение температуры до 39°C.

Из анамнеза известно, что заболела остро 24.02.2019, когда впервые отметила сухой кашель, одышку, повышение температуры тела до 39°C. На фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами отмечалось кратковременное снижение температуры тела, одышка и кашель прогрессировали. В анамнезе – ожирение 2-й степени, дли-

тельный стаж гипертонической болезни, постоянный прием бисопролола 5 мг/сут, индапамида 2,5 мг/сут. Желчнокаменная болезнь, холецистэктомия в 2009 г.

На момент поступления состояние больной тяжелое. В сознании, заторможена, оценка по шкале комы Глазго 13 баллов. Кожа бледная с серым оттенком. Зев не изменен. В дыхании участвовала вспомогательная мускулатура. Частота дыханий 28/мин. SaO_2 – 86%. При перкуссии над легкими – притупление легочного звука над всеми легочными полями левого легкого, при аускультации там же – жесткое дыхание, влажные мелкопузырчатые хрипы. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 140 уд/мин, среднее артериальное давление (САД) 62 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Отеков нет. Олиго/анурия. С момента поступления больной до получения результатов обследования инициированы неинвазивная вентиляция легких; инфузионная терапия под контролем водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния и уровня лактата; вазопрессорная поддержка норэпинефрином в дозе 0,05 мкг/кг/мин; противовирусная и антибактериальная терапия – защищенные аминопенициллины и макролиды (проведена коррекция дозы по клиренсу креатинина); симптоматическая терапия. Результаты лабораторных исследований представлены в табл. 1–4.

По данным ЭКГ – синусовая тахикардия до 140 уд/мин, депрессия сегмента ST в III, aVF, отведениях V5–V6. На рентгенограммах органов грудной полости в двух проекциях (левая боковая) субтотально понижена воздушность левого легочного поля за счет фокусов массивной инфильтрации сливного характера без четких контуров в проекции S3, S6, S8–10, язычковых сегментов с реакцией косой междолевой плевры в виде ее утолщения, неоднородной структуры за счет участков просветления (рис. 1).

Оценка по шкале тяжести повреждения легких 2,75 балла [20]; по шкале SMART-COP – 7 [21]; по шкале органной дисфункции при сепсисе – 5 [22].

Принимая во внимание жалобы, анамнез, клиническую картину и результаты обследования, предварительный диагноз следующий.

Основной: тяжелая внебольничная левосторонняя субтотальная пневмония. **Фоновый:** гипертоническая болезнь 3-й степени, артериальная гипертензия 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий; ожирение 2-й степени. **Осложнения:** септический шок; ДН 3-й степени; ОРДС средней степени; острое повреждение почек 1-й степени. **Сопутствующий:** желчнокаменная болезнь, холецистэктомия в 2009 г.

В 18:00 в условиях анальгоседации и миорелаксации выполнена интубация трахеи, пациентка переведена на искусственную вентиляцию легких в режиме Pressure controlled ventilation с параметрами: P_{insp}. 20→24 см. H₂O (Vt 8→6 мл/кг идеальной массы тела), f 12 в 1 мин, РЕЕР 6→8→10 см. H₂O, FiO₂ 60→100%. После интубации трахеи по эндотрахеальной трубке получено значительное количество алой крови в объеме более 700 мл. С целью верификации источника легочного кровотечения выполнена фибробронхоскопия, но из-за большого количества крови в трахее и бронхах визуализация затруднена.

Сведения об авторах:

Чижова Ольга Юрьевна – д.м.н., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса; зав. терапевтическим отд-нием №2 клиники Петра Великого. ORCID: 0000-0002-1716-7654

Бакулин Игорь Геннадьевич – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса. ORCID: 0000-0002-6151-2021

Винничук Сергей Анатольевич – к.м.н., доц. каф. патологической анатомии; зав. центральным патологоанатомическим отд-нием. ORCID: 0000-0002-9590-6678

Сахаров Валерий Игоревич – клин. ординатор каф. анестезиологии и реаниматологии им. В.Л. Ваневского. ORCID: 0000-0001-5012-0586

Контактная информация:

Руслякова Ирина Анатольевна – к.м.н., ассистент каф. анестезиологии и реаниматологии им. В.Л. Ваневского, зав. отд-нием реанимации и интенсивной терапии для больных терапевтического профиля №2 клиники Петра Великого. Тел.: +7(921)918-32-59; e-mail: ruslyakova777dok@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1507-833X

Таблица 1. Динамика показателей клинического анализа крови

Показатель	17:50	20:13
	Результаты	
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	5,3	3,3
Нейтрофилы, %	81,6	55,4
Лимфоциты, %	10,9	37,5
Гемоглобин, г/л	155	97
Гематокрит, %	46,1	29,1
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	251	150

Таблица 2. Показатели биохимического анализа крови 27.02.2019 в 17:50

Показатели	Результаты
Креатинфосфокиназа, ед/л	488
Креатинфосфокиназа МВ, ед/л	44
Билирубин общий, мкмоль/л	23
Аланинаминотрансфераза, ед/л	44
Аспартатаминотрансфераза, ед/л	56
Глюкоза, ммоль/л	14
Креатинин, мкмоль/л	163
Тропонин Т, пг/мл	30,87
С-реактивный белок, мг/л	284,03
Альбумин, г/л	38

Таблица 3. Показатели коагулограммы 27.02.2019 в 17:50

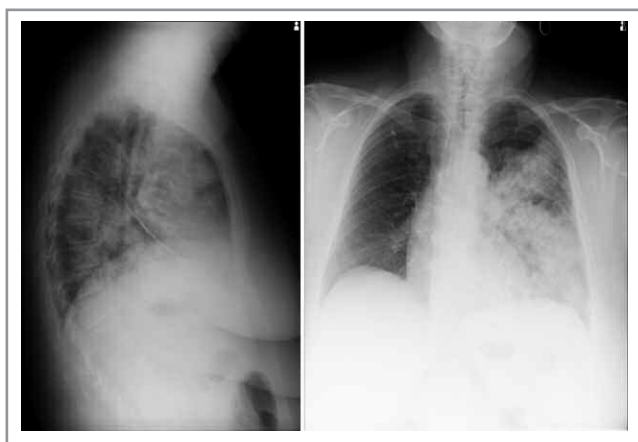
Показатель	Результат
Международное нормализованное отношение	1,35
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	34,8
Протромбиновое время, с	16,7
Протромбин, %	63
Фибриноген, г/л	8,71
D-димер, мкг/мл	5,32

Таблица 4. Показатели кислотно-основного состояния и уровня лактата 27.02.2019 в 17:50 и 18:40

Показатель	17:50 (оксигенотерапия с потоком 5 л/мин)	18:40 ($\text{FiO}_2 - 100\%$)
pH	7,25	7,29
PaO_2 , мм рт. ст.	65	105
PaCO_2 , мм рт. ст.	25	35
BE, ммоль/л	-10	-4
Лактат, ммоль/л	12	10
Глюкоза, ммоль/л	14	12
Na, ммоль/л	140	135
K, ммоль/л	3,1	4,2
Ca^{2+} , ммоль/л	1,22	1,18

Таблица 5. Хронология проводимых реанимационных мероприятий 27.02.2019

Время остановки кровообращения	Тип остановки	Время восстановления ритма	Тип ритма
18:40	Желудочковая тахикардия без пульса	19:00	Синусовый ритм с ЧСС 60–70 уд/мин
19:20	Асистолия	19:30	Синусовый ритм с ЧСС 40–50 уд/мин
20:00	Асистолия		

**Рис. 1.** Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой и боковой проекции.

Выполнена повторная рентгенография органов грудной клетки, по результатам которой тотально понижена воздушность левого легочного поля за счет массивной инфильтрации легочной ткани. Инициирована плазматрансфузия, к терапии добавлены

антифибринолитики (транексамовая и эпсилонаминокапроновая кислоты), увеличен объем инфузионной терапии, под контролем центрального венозного давления, которое составило $+3 \text{ см} \rightarrow +5 \text{ см H}_2\text{O}$, среднее артериальное давление 65–70 мм рт. ст. на фоне проводимой вазопрессорной терапии. Несмотря на проводимую интенсивную терапию, состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, и в 18:40 зафиксирована первая остановка кровообращения, проведена эффективная сердечно-легочная реанимация (табл. 5). В периоды восстановления синусового ритма увеличен темп инфузии вазопрессоров (норадреналин $0,05 \rightarrow 1 \text{ мкг/кг/мин}$), к терапии добавлен добу-тамин ($5 \rightarrow 13 \text{ мкг/кг/мин}$).

Третья остановка кровообращения определена в 20:00, проводимые реанимационные мероприятия в течение 30 мин неэффективны, в 20:30 зафиксирована биологическая смерть.

Окончательный диагноз

Основной: тяжелая внебольничная левосторонняя субтотальная геморрагическая вирусная пневмония. **Фоновый:** гипертоническая болезнь 3-й степени, артериальная гипертензия 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений

Таблица 6. Данные вирусологического исследования

Материал	Лаб. №	Грипп типа А	А(H1N1) pdm09	А(H3N2)	Грипп типа В
Фрагмент легкого	2915	РНК обнаружена	РНК не обнаружена	РНК обнаружена	РНК не обнаружена
Фрагмент трахеи	2916	РНК обнаружена	РНК не обнаружена	РНК обнаружена	РНК не обнаружена
Фрагмент бронха	2917	РНК обнаружена	РНК не обнаружена	РНК не обнаружена	РНК не обнаружена

очень высокий; ожирение 2-й степени. *Осложнения*: септический шок; ОРДС тяжелой степени; ДН 3-й степени; молниеносное легочное кровотечение с летальным исходом; острое повреждение почек 1-й степени. *Сопутствующий*: желчнокаменная болезнь, холецистэктомия в 2009 г.

По данным аутопсии выявлено совпадение клинического и патологоанатомического диагнозов; причина смерти – инфекционно-токсический шок (рис. 2–4, см. цветную вклейку). Проведено бактериологическое исследование и исследование методом полимеразной цепной реакции, секционного материала. По данным бактериологического исследования выявлен рост *S. aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*. При исследовании методом полимеразной цепной реакции во фрагментах легких, трахеи и бронхов обнаружены РНК вируса гриппа А (H3N2; см. табл. 4). Исследование проводилось с использованием наборов, праймеров и зондов CDC&P (Centers for Disease Control and Prevention), рекомендованных ВОЗ для молекулярной диагностики гриппа.

Патологоанатомический диагноз

Основной: грипп А (H3N2) с развитием двусторонней пневмонии с геморрагическим компонентом смешанной этиологии (гриппозная и стафилококковая); острый геморрагический трахеит; острый геморрагический бронхит. *Осложнения*: состоявшееся легочное кровотечение; инфекционно-токсический шок (шоковые почки, паренхиматозная дистрофия внутренних органов: печень, сердце); отек легких. *Сопутствующий*: ожирение 2-й степени; атеросклероз аорты, II стадия, 2-я степень; атеросклероз коронарных артерий, II стадия, 2-я степень (стеноз левой и правой коронарных артерий до 30%); гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца (эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка); состояние после холецистэктомии.

Обсуждение

Приведено наблюдение из реальной клинической практики тяжелой вирусно-бактериальной пневмонии, осложненной молниеносным легочным кровотечением с летальным исходом. Вирусная и, в частности, гриппозная этиология заболевания не рассматривались врачами на догоспитальном этапе. С одной стороны, данный клинический случай во многом является типичным клиническим примером тяжелой первичной вирусной пневмонии. Отягчающие факторы – пожилой возраст, сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы, отсутствие вакцинации, недооценка тяжести своего состояния и позднее обращение за медицинской помощью – на 3-и сутки. Клиническая картина характеризовалась острым началом, быстрым повышением температуры тела с нарастанием интоксикации и одышки, появлением непродуктивного кашля. С другой стороны, следует отметить, что течение заболевания осложнилось геморрагическим компонентом с массивным легочным кровотечением, что нечасто встречается в клинической практике.

Заключение

В данном клиническом примере выделен возбудитель вируса гриппа А (H3N2) в ассоциации с бактериальной суперинфекцией в виде *S. aureus*. С учетом результатов патологоанатомического исследования тяжесть состояния обусловлена развитием ОДН на фоне острого геморрагического отека легких, что явилось причиной неблагоприятного исхода.

Этот вопрос заслуживает междисциплинарного обсуждения с привлечением как терапевтов и пульмонологов, так и торакальных хирургов, инфекционистов и анестезиологов и реаниматологов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Almirall J, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J*. 2000;15(4):757-63. doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.15d21.x
- WHO. Influenza vaccines. WHO position paper. *Weekly Epid Rec*. 2018;93: 73–96. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.02.034
- Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за 2018 г. [Infectious diseases in the Russian Federation in 2018 (In Russ.)] https://www.rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277_xls
- Яковлев А.А. и др. Три эпидемических сезона гриппа 2009–2013 годов. *Эпидемиология и инфекц. болезни*. 2014;2 [Yakovlev AA, et al. Three epidemic seasons of flu 2009–2013. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2014;2 (In Russ.)].
- Полушин Ю.С., Храпов К.Н., Майская М.Ю. и др. Вирусная пневмония гриппа А (H1N1), осложненная ОРДС. *Общая реаниматология*. 2010;6(3):15 [Polushin YS, Khrapov KN, Maiskaya MY, et al. Viral Pneumonia Influenza A (H1N1) Complicated by Acute Viral Respiratory Distress Syndrome. *General Reanimatology*. 2010;6(3):15 (In Russ.)]. doi: 10.15360/1813-9779-2010-3-15
- Burrell A, Huckson S, Pilcher DV. ICU Admissions for Sepsis or Pneumonia in Australia and New Zealand in 2017. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2138-9. doi: 10.1056/nejmc1717178
- Щерба Ю.В., Гончарова И.В. Внебольничная пневмония в аспекте глобального процесса появления новых и возвращающихся инфекций: новые этиологические, эпидемиологические и клинические характеристики, приобретение категории системного инфекционного заболевания. *Поликлиника*. 2011;1:2152 [Shcherba YV, Goncharova IV. Community-acquired pneumonia in respect to the global process of emerging and re-emerging infectious diseases: novel etiological, epidemiological and clinical features, acquisition of a systemic infectious disease category. *Poliklinika*. 2011;1:2152 (In Russ.)]. <http://www.infecology.ru/publik/stat49.aspx>
- McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(3):571-82. doi: 10.1128/cmr.00058-05
- Gilbert CR, Vipul K, Baram M. Novel H1N1 influenza A viral infection complicated by alveolar hemorrhage. *Respir Care*. 2010;55(5):623-5. doi: 10.1164/ajrcm-conference.2010.a018

10. Monto AS. Viral respiratory infections in the community: epidemiology, agents, and interventions. *Am J Med.* 1995;99(6):24S-7S. doi: 10.1016/s0002-9343(99)80307-6
11. Ramsey C, Kumar A. H1N1: viral pneumonia as a cause of acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2011;17(1):64-71. doi: 10.1097/mcc.0b013e3283427259
12. Vazquez-Grande G, Kumar A. Optimizing antimicrobial therapy of sepsis and septic shock: focus on antibiotic combination therapy. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(1):154-66. doi: 10.1055/s-0034-1398742
13. Ярошецкий А.И. и др. Интенсивная терапия гриппа А (H1N1) PDM 2009 осложненного течения. *Анестезиология и реаниматология.* 2017;62(4):315-24 [Yaroshetsky AI, et al. Intensive care of influenza A (H1N1) pdm 2009 with complicated course. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2017;62(4):315-24 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0201-7563-2017-62-4-315-324
14. To KKW, et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. *Clin Infect Dis.* 2010;50(6):850-9. doi: 10.1086/650581
15. Phuc PH, et al. Successful treatment of pneumonia-induced severe ARDS complicated with DIC in two infants using recombinant human thrombomodulin. *Integr Mol Med.* 2017;4:1-5. doi: 10.15761/imm.1000289
16. Samra T, Pawar M, Yadav A. Comparative evaluation of acute respiratory distress syndrome in patients with and without H1N1 infection at a tertiary care referral center. *Indian J Anaesth.* 2011;55(1):47. doi: 10.4103/0019-5049.76602
17. Buchner J, et al. Single-center experience with venovenous ECMO for influenza-related ARDS. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(3):1154-9. doi: 10.1053/j.jvca.2017.09.031
18. Steimer DA, et al. Timing of ECMO Initiation Impacts Survival in Influenza-Associated ARDS. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2018. doi: 10.1055/s-0038-1642066
19. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: advances in diagnosis and treatment. *JAMA.* 2018;319(7):698-710. doi: 10.1001/jama.2017.21907
20. Murray JF, et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(3):720-3. doi: 10.1164/ajrccm/138.3.720
21. Charles PGP, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2008;47(3):375-84. doi: 10.1086/589754
22. Ferreira FL, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001;286(14):1754-8. doi: 10.1001/jama.286.14.1754

Поступила 26.06.2019

Паховый лимфаденит, обусловленный инвазией *Dirofilaria repens*

Л.А. Ермакова^{1,2}, С.А. Нагорный¹, И.В. Корниенко^{1,3,4}, Ю.В. Киосова¹, С.С. Тодоров², Н.Ю. Пшеничная^{2,5}¹ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия;²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;³ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр» Российской академии наук, Ростов-на-Дону, Россия;⁴ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Россия;⁵ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

В статье описан случай развития правостороннего пахового гнойного лимфаденита, развившегося в результате инвазии *Dirofilaria repens* – возбудителя подкожного диروفилариоза животных семейства псовых. Диагноз верифицирован на основании параллельного применения морфологического исследования поперечных срезов нематоды в гистологических препаратах и молекулярно-биологического метода – полимеразной цепной реакции соскобов гистологического материала. Локализация данного гельминта внутри полостей организма человека регистрируется крайне редко. Описаны лишь единичные случаи нетипичных локализаций *D. repens*: в органах грудной клетки, шейном лимфоузле, семенном канатике и эпидидимисе, приведшие к псевдоопухолевым образованиям, которые необходимо дифференцировать с неопластическими процессами. Данный случай представляет большой интерес для специалистов различных специальностей (хирургов, онкологов, инфекционистов и патологоанатомов), в первую очередь при дифференциальной диагностике злокачественных новообразований лимфатической системы.

Ключевые слова: *Dirofilaria repens*, паховый лимфатический узел, полимеразная цепная реакция.

Для цитирования: Ермакова Л.А., Нагорный С.А., Корниенко И.В. и др. Паховый лимфаденит, обусловленный инвазией *Dirofilaria repens*. Терапевтический архив. 2020; 92 (11): 62–64. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000684

Inguinal lymphadenitis due to invasion of *Dirofilaria repens*

L.A. Ermakova^{1,2}, S.A. Nagorny¹, I.V. Kornienko^{1,3,4}, J.V. Kiosova¹, S.S. Todorov², N.Yu. Pshenichnaya^{2,5}¹Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia;²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;³Federal Research Center the Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don, Russia;⁴Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia;⁵Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

The paper presents the case of the right-sided inguinal inflammation of a lymph node as a result of invasion of *Dirofilaria repens*, the parasitic pathogen of subcutaneous dirofilariasis in animals of the canine family. The diagnosis was verified on the basis of the parallel application of morphological studies of cross sections of the nematode in histological samples and the molecular biological method – polymerase chain reaction of scrapings of histological material. The localization of this helminth inside the cavities of the human body is extremely rare. Only isolated cases of atypical localization of *D. repens* are described: in the organs of the chest, cervical lymphatic node in the spermatic cord and epididymis, which led to pseudotumor formations that needed to be differentiated with neoplastic processes. This case is of great interest to experts of various fields (surgeons, oncologists, infectious disease specialists and pathologists), primarily in the differential diagnosis of malignant neoplasms of the lymphatic system.

Keywords: *Dirofilaria repens*, inguinal lymph node, polymerase chain reaction.

For citation: Ermakova L.A., Nagorny S.A., Kornienko I.V., et al. Inguinal lymphadenitis due to invasion of *Dirofilaria repens*. Therapeutic Archive. 2020; 92 (11): 62–64. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000684

ПЦР – полимеразная цепная реакция

Введение

Dirofilaria repens – возбудитель подкожного диروفилариоза животных семейств псовых, реже кошачьих [1, 2]. Этот трансмиссивный гельминтоз широко распространен на территориях, где регистрируется высокий уровень пораженности окончательных хозяев (псовых), имеет место высокая плотность векторов трансмиссии инвазии (комаров рода *Aedes*, *Culex*, *Anopheles*). К таким регионам относятся страны Южной Европы и юг Российской Федерации [3–5]. На этих территориях регистрируются случаи заражения человека данным возбудителем, для которого диروفилариоз становится «невольным патогеном» [6].

Ежегодно на юге России отмечается до 10 случаев местной передачи диروفиларий в период максимальной активности комаров [7], обычно в мае – октябре. Однако нередки

случаи завоза данного нематодоза и в северные регионы РФ. Клинической особенностью инвазии *D. repens* человека является преимущественная локализация нематоды подкожно в периорбитальной области, субконъюнктивально или под кожей головы и шеи (до 70% случаев) [8–10]. Поэтому несомненный клинический интерес представляют редкие случаи локализации данного гельминта.

Цель – описание редкого случая локализации *D. repens* в паховом лимфатическом узле, вызвавшего трудности диагностики диروفилариоза и идентификация паразита.

Материалы и методы

Больная С. 53 лет, заболела 27.08.2019, когда отметила увеличение паховых лимфоузлов, появилась гиперемия кожи над ними. Обратилась в приемное отделение ГБУЗ

Тюменской области «Областная клиническая больница №2», где получала антибактериальную терапию по поводу инфекционного мононуклеоза. На фоне лечения самочувствие больной несколько улучшилось, однако сохранялось увеличение паховых лимфоузлов справа, в связи с чем для исключения неопластического и аутоиммунного процессов направлена на консультацию к врачу-онкологу ГАУЗ Тюменской области «МКМЦ «Медицинский город». При ультразвуковом исследовании выявлялись единичные паховые лимфоузлы до 1,0 см в диаметре, неоднородной структуры.

Для верификации процесса у больной иссечен лимфоузел из паховой области справа. При гистологическом исследовании в материале данных за опухолевый рост не выявили, однако обнаружен паразит с «хитиновой оболочкой».

Для уточнения этиологии процесса биологический материал (гистологические препараты на трех стеклах) направлен в референс-центр по мониторингу за ларвальными гельминтозами ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора.

При микроскопии в препаратах в центре лимфатического узла обнаружены два поперечных среза нематоды, имеющие кутикулярную оболочку с окружающим выраженным хроническим гнойным воспалением, развитием грануляционной ткани (рис. 1, см. цветную вклейку).

По размеру диаметра поперечных срезов и характерных гребневидных образований паразит идентифицирован как *D. repens* (рис. 2, см. цветную вклейку).

При сборе дополнительного эпидемиологического анамнеза, со слов больной, она в течение последнего года неоднократно выезжала на территории Индии, Казахстана. Таким образом, нельзя исключить инвазию тропическими антропонозными лимфатическими филяриатозами (брушиоз). Со слов пациентки, в ФБУН «Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора ей проводили исследование крови на наличие личинок филярий с отрицательным результатом.

С целью уточнения видовой принадлежности нематоды и исключения тропических филяриатозов, а также инвазии *Dirofilaria immitis*, выполнили исследование материала препаратов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Выделение ДНК из гистопрепаратов проводили при помощи коммерческого набора реагентов DNA IQ (Promega, США) [11]. Качество выделенной ДНК человека оценивали по результатам генотипирования с помощью набора CordisPlus.

Амплификацию ДНК осуществляли методом ПЦР с помощью термоциклера GeneAmp PCR System 9700 (Applied Biosystems). Электрофорез флуоресцентно меченных ампли-

конов проводили с помощью ДНК-анализатора ABI PRISM 3130x1. Обработка результатов и идентификация аллелей проводили автоматически с помощью программы GeneMapper ID (версия 3.2) по внутреннему размерному стандарту S450 и аллельному леддеру, прилагаемому к тест-системе CordisPlus.

В ходе исследования определили наличие деградированной ДНК, принадлежащей человеку женского пола.

Идентификацию ДНК диروفиларий в препаратах проводили методом энзиматической амплификации на приборе ДТ-прайм 5 («ДНК-технология», Москва). Для постановки ПЦР подобраны и синтезированы оригинальные специфические праймеры на фрагмент гена *COI* митохондриальной ДНК диروفиларий (находятся на стадии патентования). Продукты амплификации визуализировали в 2% агарозном геле (рис. 3, см. цветную вклейку).

Видовая принадлежность гельминта – *D. repens* – установлена на основании особенностей морфологии нематоды и подтверждена результатом ПЦР.

Обсуждение

Локализация данного гельминта внутри полостей организма человека регистрируется крайне редко. Описаны лишь единичные случаи нетипичных локализаций *D. repens*. В 2015 г. А.М. Бронштейн и соавт. [12] описали случай плеврального диروفилариоза, вызванного *D. repens*. В 1981 г. учеными из Израиля описан случай обнаружения *D. repens* в увеличенном безболезненном шейном лимфатическом узле, удаленной у 29-летнего пациента в Израиле [13]. В 1997 г. *D. repens* обнаружена в семенном канатике у 52-летнего жителя провинции Равенна в Северной Италии [14]. Также в 2013 г. в Италии и Франции описано по 1 случаю аутохтонного диروفилариоза с поражением семенного канатика и эпидидимиса, приведшие к псевдоопухолевым образованиям [15]. У 29-летнего мужчины из Сан-Тропе (Италия) образование, возникшее в левом придатке яичка, прогрессировало в форме эритемы с поражением обоих яичек и распространением в паховую область, сопровождаясь лейкоцитозом периферической крови. А у 66-летнего мужчины, жителя департамента Вар (Франция), появился воспалительный, твердый и подвижный узелок, прикрепленный к семенному канатiku. Гистологическое исследование в обоих случаях позволило диагностировать инвазию *D. repens*. Публикации о редких локализациях данного гельминта позволяют расширить представления о топической локализации *D. repens* и диагностировать диروفилариоз в более короткие сроки.

Заключение

Данный случай представляет большой интерес для врачей разных специальностей (хирургов, онкологов, инфекционистов и патологоанатомов), в первую очередь при дифференциальной диагностике злокачественных новообразований лимфатической системы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Контактная информация:

Ермакова Лариса Александровна – к.м.н., зав. клиникой инфекционных и паразитарных болезней, врач-инфекционист, ассистент каф. фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО РостГМУ, ФБУН РостовНИИМП. Тел.: +7(863)234-89-55, +7(928)190-54-77; e-mail: ya.parazitov-net@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8918-2271

Сведения об авторах:

Нагорный Сергей Андреевич – к.б.н., вед. науч. сотр. лаб. санитарно-паразитологического мониторинга, медицинской паразитологии и иммунологии ФБУН РостовНИИМП. ORCID: 0000-0001-8487-2313

Корниенко Игорь Валериевич – д.б.н., гл. науч. сотр. ФГБУН ФИЦ ЮНЦ, зав. науч. лаб. «Идентификация объектов биологического происхождения» ФГАОУ ВО ЮФУ, биолог клиники инфекционных и паразитарных болезней ФБУН РостовНИИМП. ORCID: 0000-0003-0274-3302

Киосова Юлия Владимировна – биолог клиники инфекционных и паразитарных болезней ФБУН РостовНИИМП. ORCID: 0000-0002-6142-2624

Тодоров Сергей Сергеевич – д.м.н., рук. морфологического отд. клиники ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0001-8476-5606

Пшеничная Наталья Юрьевна – д.м.н., проф., зам. дир. по клин.-аналитической работе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии», ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0003-2570-711X

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы). Под ред. Сергиева В.П., Лобзина Ю.В., Козлова С.С. СПб.: ФОЛИ-АНТ, 2011 [Parasitic Human Diseases (Protozoosis and Helminthosis) Ed. Sergieva VP, Lobzina YuV, Kozlova SS. Saint Petersburg: FOLI-ANT. 2011 (In Russ.)].
2. Шуляк Б.Ф., Архипов И.А. Нематодозы собак (зоонозы, зооантропонозы). М.: КонсоМед, 2010 [Shulyak BF, Arkhipov IA. Dog nematodes (zoonoses, zoonanthroposes). Moscow: KonsoMed, 2010 (In Russ.)].
3. Simon F, Siles-Lucas M, Morchon R, et al. Human and animal dirofilariasis: the emergence of a zoonotic mosaic. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(3):507-44. doi: 10.1128/cmr.00012-12
4. Ermakova L, Nagorny S, Krivorotova E, et al. Dirofilariarepens in the Russian Federation: current epidemiology, diagnosis, and treatment from a federal reference center perspective. *Int J Infect Dis*. 2014;23:47-52. doi: 10.1016/j.ijid.2014.02.008
5. Ermakova L, Nagorny S, Pshenichnaya N, Krivirotova E. Comments in response to the authors of "Human dirofilariasis due to *Dirofilaria repens* in the Russian Federation – remarks concerning epidemiology". *Int J Infect Dis*. 2014;28:226-7. doi: 10.1016/j.ijid.2014.04.024
6. Криворотова Е.Ю., Нагорный С.А. Ксеномониторинг дирофиляриоза на юге и северо-западе Российской Федерации. *Паразитология*. 2016;50(5):357-64. [Krivorotova EYu, Nagorny SA. Xenomonitoring of the Dirofilariasis in the South and North-West of the Russian Federation. *Parasitology*. 2016;50(5):357-64 (In Russ.)]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_28357961_56721780.pdf
7. Gratz NG, World Health Organization. The vector-borne human infections of Europe: their distribution and burden on public health (No. EUR/04/5046114). Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.
8. Ermakova L, Nagorny S, Pshenichnaya N, et al. Clinical and laboratory features of human dirofilariasis in Russia. *IDCases*. 2017;9:112-5. doi: 10.1016/j.idcr.2017.07.006
9. Klintebjerg K, Petersen E, Pshenichnaya N, et al. Periorbital *Dirofilaria repens* imported to Denmark: A human case report. *IDCases*. 2015;2(1):25-6. doi: 10.1016/j.idcr.2014.12.001
10. Ермакова Л.А., Нагорный С.А., Пшеничная Н.Ю., Криворотова Е.Ю. Клинические и лабораторные аспекты инвазии *Dirofilaria repens* человека. *Инфекц. болезни*. 2018;16(1):51-7. [Ermakova LA, Nagorny SA, Pshenichnaya NYu, Krivorotova EYu. Clinical and laboratory aspects of human *Dirofilaria repens* invasion. *Infectious diseases*. 2018;16(1):51-7 (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-9225-2018-1-51-57
11. Корниенко И.В., Харламов С.Г. Методы исследования ДНК человека. Выделение ДНК и ее количественная оценка в аспекте судебно-медицинского исследования вещественных доказательств биологического происхождения. Ростов-на-Дону: ЮФУ, 2012. [Kornienko IV, Kharlamov SG. Human DNA research methods. Isolation of DNA and its quantitative assessment in the aspect of forensic research of material evidence of biological origin. Rostov-on-Don: SFedU, 2012 (In Russ.)].
12. Бронштейн А.М., Малышев Н.А., Федянина Л.В. и др. Клинические маски дирофиляриоза легких и плевры: анализ собственных наблюдений и обзор литературы. *Эпидемиология и инфекц. болезни*. 2015;20(1):43-9 [Bronstein AM, Malyshev NA, Fedyanina LV, et al. Clinical masks of dirofilariasis of the lungs and pleura: an analysis of our own observations and a review of the literature. *Epidemiology and infectious diseases*. 2015;20(1):43-9 (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-maski-dirofilyarioza-legkih-i-plevry-analiz-sobstvennyh-nablyudeniy-i-obzor-literatury/viewer>
13. Zweig A, Karasik A, Hiss J. Dirofilaria in a cervical lymph node in Israel. *Hum Pathol*. 1981;12(10):939-40. doi: 10.1016/s0046-8177(81)80201-8
14. Pampiglione S, Montevocchi R, Lorenzini P, Puccetti M. Dirofilaria (*Noctiella*) repens in the spermatic cord: a new human case in Italy. *Bull Soc Pathol Exot*. 1997;90(1):22-4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9264743/>
15. Leccia N, Patouraux S, Carpentier X, et al. Pseudo-tumor of the scrotum, a rare clinical presentation of dirofilariasis: a report of two autochthonous cases due to *Dirofilariarepens*. *Pathog Glob Health*. 2012;106(6):370-2. doi: 10.1179/2047773212y.0000000029

Поступила 17.03.2020

Применение иммуномодулирующего препарата аминодигидрофталазиндиона натрия для предотвращения прогрессирования пневмонии при COVID-19

А.А. Свистунов, Г.К. Махнач, Д.В. Бунина, Т.В. Хоробрых, М.В. Волгин, Н.П. Мищенко, В.Г. Агаджанов,
Е.Г. Гандыбина

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)
Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель – определить эффективность аминодигидрофталазиндиона натрия (препарат Галавит) для предотвращения прогрессирования легочных осложнений коронавирусной инфекции: ускорения регрессии легочных инфильтратов и разрешения COVID-пневмонии. В исследование включены 22 больных COVID-пневмонией средней и тяжелой степени тяжести. В наблюдение включены 8 мужчин и 14 женщин, средний возраст составил $62,1 \pm 7,4$ года. Больных, имеющих более одного фактора неблагоприятного прогноза, – 82%. Средний объем поражения легочной ткани (компьютерная томография – КТ-2, 25–50% объема легких) зарегистрирован у 13 (59,1%) больных, значительный объем (КТ-3, 50–75% объема легких) – у 9 (40,9%). У всех больных имелись проявления прогрессирующей дыхательной недостаточности за счет гипоксемии и сопутствующих заболеваний. Аминодигидрофталазиндион натрия применяли на 7–14-е сутки от начала заболевания, по окончании курса стандартной комплексной терапии, в случае сохранения признаков интоксикации, отрицательной динамики по данным КТ. Применение аминодигидрофталазиндиона натрия положительно влияло на динамику клинических показателей. Прогрессирование дыхательной недостаточности остановлено, отмечалось увеличение значений SpO_2 . По данным контрольной КТ отмечены стабилизация степени поражения легочной паренхимы, а также уменьшение размеров уплотненных участков в легочной ткани и формирование картины организуемой пневмонии, что способствовало снижению степени дыхательной недостаточности. Использование аминодигидрофталазиндиона натрия в комплексной терапии COVID-пневмонии оказывает модулирующее действие на иммунную систему организма, предотвращает прогрессирование поражения легочной ткани, способствует регрессии инфильтративных очагов, предупреждая развитие избыточного пневмофиброза и препятствуя прогрессированию дыхательной недостаточности.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-пневмония, дыхательная недостаточность, пневмофиброз, аминодигидрофталазиндион натрия, Галавит.

Для цитирования: Свистунов А.А., Махнач Г.К., Бунина Д.В. и др. Применение иммуномодулирующего препарата аминодигидрофталазиндиона натрия для предотвращения прогрессирования пневмонии при COVID-19. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (11): 65–70. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000820

Administration of the immunomodulatory drug aminodihydrophthalazinedione sodium for prevention of progression pneumonia induced COVID-19

A.A. Svistunov, G.K. Makhnach, D.V. Bunina, T.V. Khorobrykh, M.V. Volgin, N.P. Mishchenko, V.G. Agadzhyanov,
E.G. Gandybina

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim – to determine the efficacy of drug aminodihydrophthalazinedione sodium (Galavit) for prevention of progression of the coronavirus infection pulmonary complications: acceleration of regression of pulmonary infiltrates and resolution of COVID-induced pneumonia. 22 patients with medium and severe COVID-induced pneumonia were included in the study. The study included 8 men and 14 women, the average age was 62.1 ± 7.4 years. Patients with more than one adverse prognostic factor made 82%. Average volume of pulmonary tissue affection (computer tomography – CT-2, 25–50% of lung volume) was registered in 13 (59.1%) patients, significant volume (CT-3, 50–75% of lung volume), in 9 (40.9%) patients. All patients had progressive respiratory failure manifestations due to hypoxemia and related diseases. Aminodihydrophthalazinedione sodium was administered for 7–14 days from the beginning of disease, at the end of the course of standard complex therapy, in case of preservation of signs of intoxication, negative dynamics according to computer tomography data. Administration of aminodihydrophthalazinedione sodium had a positive effect on the dynamics of clinical scores. The progression of respiratory failure was halted and there was an increase in SpO_2 values. According to the control computer tomography data the stabilization of the pulmonary parenchyma affection degree was noted, as well as reduction of the size of the compacted areas in the pulmonary tissue and formation of the picture of organising pneumonia that contributed to reduction of respiratory failure grade. The use of aminodihydrophthalazinedione sodium in complex therapy of COVID-induced pneumonia has a modulating effect on the immune system, prevents the progression of pulmonary tissue affection, promotes regression of infiltration foci, preventing the development of excessive pneumofibrosis and the progression of respiratory failure.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-induced pneumonia, respiratory failure, pneumofibrosis, aminodihydrophthalazinedione sodium, Galavit.

For citation: Svistunov A.A., Makhnach G.K., Bunina D.V., et al. Administration of the immunomodulatory drug aminodihydrophthalazinedione sodium for prevention of progression pneumonia induced COVID-19. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (11): 65–70. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000820

ИЛ – интерлейкин
ИФН – интерферон

КТ – компьютерная томография
ПЦР – полимеразная цепная реакция

Введение

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии COVID-19, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2. Основным проявлением коронавирусной инфекции является интерстициальная вирусная пневмония, нередко приводящая к тяжелому респираторному дистресс-синдрому и прогрессирующей дыхательной недостаточности [1]. В литературе все больше внимания уделяется отдаленным функциональным результатам, которые могут оказаться неутешительными даже у больных, перенесших COVID-пневмонию в легкой форме, из-за медленной резорбции очагов консолидации в легочной паренхиме, прогрессирующего пневмофиброза и связанной с ним дыхательной недостаточностью [2, 3].

Коронавирус SARS-CoV-2 повреждает альвеолярные клетки и запускает локальный иммунный ответ с активацией макрофагов, моноцитов, дендритных клеток, которые вызывают активную генерацию провоспалительных цитокинов, провоцируя «цитокиновый шторм». SARS-CoV-2 вмешивается в сбалансированную систему цитокинов, и от адекватности иммунологических реакций зависят характер клинического течения и исход заболевания. В условиях адекватного иммунного статуса альвеолярные макрофаги распознают и фагоцитируют апоптотические клетки. В случае несбалансированного иммунного ответа, в том числе на фоне повышенной проницаемости сосудов, происходит избыточная инфильтрация моноцитами, макрофагами и Т-клетками, с последующим развитием «цитокинового шторма» – неконтролируемой гиперпродукцией в очаге воспаления активированными иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов (интерлейкинов – ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли α), что в итоге приводит к формированию обширного очага воспаления, отеку легких, синдрому системной воспалительной реакции и полиорганному повреждению [4].

При лечении коронавирусной пневмонии особое значение приобретает не только купирование «цитокинового шторма», но и предупреждение прогрессирования легочных осложнений. В том числе уменьшение (ограничение) площади воспалительного поражения паренхимы легких, ускорение рассасывания воспалительных инфильтратов и предупреждение формирования избыточного пневмофиброза, неизбежно ухудшающего отдаленные функциональные результаты. Уменьшение повреждающего действия легочной ткани и быстрое рассасывание внутрилегочных инфильтратов является залогом предотвращения образования избыточного пневмофиброза.

Изучение динамики развития COVID-инфекции выявило тенденцию к появлению больных, госпитализируемых по-

вторно. У этих пациентов в ходе первичной госпитализации купировали явления интоксикации, зафиксировали стабилизацию данных компьютерной томографии (КТ) на уровне КТ-1, реже КТ-2, результаты полимеразной цепной реакции (ПЦР) – отрицательные. Однако в последующем у этих больных вновь появляются признаки интоксикации и дыхательной недостаточности, тест ПЦР на SARS-CoV-2 после нескольких отрицательных результатов вновь может оказаться положительным [5]. При этом по данным КТ отмечается прогрессирование легочных осложнений COVID-инфекции, а по лабораторным показателям – нарастание уровня С-реактивного белка и лейкоцитов. Прогрессирование COVID-инфекции может быть связано как с персистенцией вируса из-за несовершенства иммунокомпетентных реакций, так и с присоединением вторичной бактериальной инфекции, в том числе после назначения гормональных препаратов, которые оказывают иммунодепрессивное действие, в то время как рассасывание инфильтратов происходит под контролем иммунокомпетентных клеток.

Вынужденное применение антицитокиновых препаратов и кортикостероидов с целью подавления «цитокинового шторма» угнетает синтез эндогенного интерферона (ИФН), играющего ключевую роль в подавлении вирусной инфекции [6]. Заметим, что эндогенные ИФН оказываются более эффективными, чем их экзогенные аналоги, поэтому активизация их синтеза важна для лечения вирусной инфекции.

Использование препаратов, способных активировать макрофагальное звено иммунной защиты, нередко вызывает сомнения из-за опасений усугубления «цитокинового шторма» и дополнительной альтерации легочной ткани за счет избыточной макрофагальной активности. В этой связи использование иммуномодуляторов, избирательное действие которых направлено на нормализацию активности естественного и коррекцию адаптивного иммунитета, кажется патогенетически обоснованным.

Для регуляции неадекватной реакции иммунного ответа, вызванного SARS-CoV-2, перспективным является использование препаратов, с одной стороны, стимулирующих продукцию собственного (эндогенного) ИФН, нормализующих активность естественного иммунитета, а с другой – стабилизирующих и корригирующих адапционный иммунитет. К таким лекарственным средствам относится иммуномодулятор аминодигидрофталазиндион натрия – препарат Галавит (Galavit) [7–10].

Галавит является синтетическим иммуномодулятором с зарегистрированным противовоспалительным действием [8, 11]. Механизм действия препарата связан с его способностью воздействовать на функционально-метаболическую активность фагоцитарных клеток (моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, естественных киллеров) [8, 11, 12]. Кроме этого, Галавит нормализует антителообразование, опосредованно стимулирует выработку эндогенных ИФН (ИФН- α и ИФН- γ), синтез которых блокирует SARS-CoV-2 [8, 12]. Препарат обратимо ингибирует избыточный синтез гиперактивированными макрофагами фактора некроза опухоли α , ИЛ-1, ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, уровень которых определяет степень воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикации и уровень оксидантного

Сведения об авторах:

Свистунов Андрей Алексеевич – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., первый проректор. ORCID: 0000-0003-1592-5703

Махнач Геннадий Константинович – к.м.н., доц. каф. пульмонологии. ORCID: 0000-0002-4820-3654

Булдина Дарья Владимировна – врач-пульмонолог. ORCID: 0000-0002-5646-765X

Хоробрых Татьяна Витальевна – проф. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. факультетской хирургии №2. ORCID: 0000-0001-5769-5091

Волгин Максим Владимирович – клин. ординатор каф. факультетской хирургии №2. ORCID: 0000-0001-6197-6814

Агаджанов Вадим Гамлетович – к.м.н., доц. каф. факультетской хирургии №2. ORCID: 0000-0002-4068-8431

Гандыбина Елена Геннадьевна – к.м.н., доц. каф. факультетской хирургии №2. ORCID: 0000-0002-6765-5154

Контактная информация:

Мищенко Наталья Петровна – клин. ординатор каф. факультетской хирургии №2. Тел. +7(968)647-11-44; e-mail: nataschamishchenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4205-7748

Характеристика пациентов по сопутствующим заболеваниям

Сопутствующее заболевание	Абсолютное число (%)
Сердечно-сосудистые заболевания, всего	16 (72,7)
• Атеросклероз коронарных артерий	14 (63,6)
• Ишемическая болезнь сердца	9 (40,9)
• Фибрилляция предсердий	2 (9,1)
Ожирение 2–3-й степени	7 (31,8)
Сахарный диабет 2-го типа	5 (22,7)
Хронический бронхит и эмфизема легких	3 (13,6)
Бронхиальная астма	2 (9,1)

стресса. Нормализация функционального состояния макрофагов приводит к восстановлению антигенпредставляющей и регулирующей функции макрофагов, снижению уровня аутоагрессии. Галавит стимулирует активность нейтрофильных гранулоцитов, усиливая фагоцитоз и повышая неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям [8, 12]. Кроме того, Галавит обладает выраженным антиоксидантным действием: снижает выработку гиперактивированными макрофагами активных форм кислорода, инактивирует радикальные соединения, регулирует активность антиоксидантных ферментных систем организма, что уменьшает уровень оксидантного стресса и защищает ткани и органы от разрушительного воздействия радикалов [13]. Антиоксидантное действие Галавита показано при разных инфекционно-воспалительных заболеваниях [13–16].

Материалы и методы

Проведено клиническое наблюдение по использованию аминодигидрофалазиндиона натрия (препарата Галавит) для предотвращения прогрессирования легочных осложнений коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в частности для ускорения рассасывания легочных инфильтратов и ускорения разрешения пневмонии у больных COVID-19. Назначение препарата Галавит проводилось решением врачебной комиссии по оценке польза/риск для каждого пациента.

Характеристика группы наблюдения

В исследование включались больные COVID-пневмонией средней и тяжелой степени тяжести. Всего в исследование включены 22 пациента, находившихся на лечении в госпитале COVID-19 на базе УКБ №4 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

В наблюдение включены 8 мужчин и 14 женщин, средний возраст составил $62,1 \pm 7,4$ года. У 17 (77,3%) больных диагноз SARS-CoV-2 подтвержден методом ПЦР, у остальных – по данным КТ и клинической картины. Оценка степени выраженности изменений вирусной пневмонии и характера поражения паренхимы легких проводилась в соответствии с временными методическими рекомендациями Минздрава России [17, 18]. Больные старшей возрастной категории (>60 лет) составили 68%. Больные, имеющие более одного фактора неблагоприятного прогноза, – 82%. Больные в возрасте старше 60 лет, имеющие предикторы, отягощающие прогноз заболевания, и факторы неблагоприятного прогноза COVID-19, составили 52%.

Основная коморбидная патология – заболевания сердечно-сосудистой системы (см. таблицу).

Средний объем поражения легочной ткани (КТ-2, 25–50% объема легких) зарегистрирован у 13 (59,1%) больных,

значительный объем (КТ-3, 50–75% объема легких) – у 9 (40,9%).

У всех больных имелись проявления прогрессирующей дыхательной недостаточности за счет гипоксемии и сопутствующих заболеваний. Диспноэ (чувство нехватки воздуха, стеснения в области грудной клетки, одышка и тахипноэ) беспокоили 15 (68,2%) больных. Проявления акроцианоза отмечены у 12 (54,5%) больных. Уровень $SpO_2 < 95\%$ регистрировали у 11 (50%), $SpO_2 < 93\%$ – у 8 (36,4%), $SpO_2 < 90\%$ – у 3 (13,6%) больных. Проявления метаболического ацидоза отмечены у 8 (36,4%). Все больные – кислородозависимые. Поддержка респираторных функций проводилась с использованием оксигенотерапии (через лицевую маску или назальные канюли) у 16 (72,7%), применялась неинвазивная вентиляция легких в режиме СРАР у 6 (27,3%). Отмечались прирост показателя частоты дыхательных движений (>22) в динамике, нарастание признаков дыхательной недостаточности. Все больные угрожаемы по неблагоприятному прогнозу, прогрессированию дыхательной недостаточности, имели повышенный риск перевода на искусственную вентиляцию легких.

Всем пациентам группы наблюдения проводили комплексную медикаментозную терапию коронавирусной инфекции в соответствии с временными методическими рекомендациями Минздрава России: гидроксихлорохин + азитромицин, или мефлохин + азитромицин, или лопинавир/ритонавир + рекомбинантный ИФН- $\beta 1b$ [17, 18]. Использовали лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов. Активно применяли оксигенотерапию, неинвазивную вентиляцию легких в режиме СРАР в сочетании с про-позицией [17, 18].

Галавит применяли на 7–14-е сутки от начала заболевания, по окончании курса стандартной комплексной терапии, в случае сохранения признаков интоксикации, отрицательной динамики по данным КТ, выражающейся в увеличении количества участков уплотнения, и/или количества долей легких, затронутых уплотнением по типу «матового стекла», и/или участков консолидации.

Галавит назначали в двух лекарственных формах: при тяжелой форме COVID-19 внутримышечные инъекции по 200 мг в 1-й день, затем по 100 мг 2 раза в сутки до купирования симптомов интоксикации, далее по 100 мг/сут в течение 10 дней или до окончания срока госпитализации; при среднетяжелой форме – сублингвально по 2 таблетки (50 мг) 2 раза в сутки в течение 10 дней, затем по 1 таблетке (25 мг) 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Оценка динамики клинико-диагностических параметров включала анализ уровня дыхательной недостаточности ($SpO_2 \leq 95\%$), гипертермии (температура тела выше $37,5^\circ C$). В оценке динамики поражения легких учитывали характер поражения паренхимы легких, степень выраженности изме-

нений вирусной пневмонии по данным КТ. Динамика лабораторных показателей включала определение уровней лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов, С-реактивного белка, ферритина, D-димера, лактатдегидрогеназы, фибриногена, протромбинового времени, амилазы, ферментов цитолиза (аспартат- и аланинаминотрансфераза).

Результаты

Применение Галавита положительно влияло на динамику клинических показателей. Купирование гипертермии на 3–4-е сутки применения Галавита наблюдалось у 10 (45,5%) больных. Прогрессирование дыхательной недостаточности остановлено: у всех больных быстро регрессировали одышка и акроцианоз. На 3-е сутки применения препарата отмечено увеличение значений SpO_2 с $84\% \pm 2$ до $94\% \pm 2$ у 5 (22,7%) и с $91\% \pm 2$ до $95\% \pm 2$ у 12 (54,5%) больных. Необходимость применения инвазивной вентиляции легких в режиме СРАР устранена на 4-е сутки применения препарата, оксигенотерапия (через лицевую маску или носовые канюли) продолжена более 7 дней лишь у 4 (18%) больных. Ни один больной не переведен на искусственную вентиляцию легких.

Наблюдалась положительная динамика по лабораторным показателям. Уровень С-реактивного белка достоверно снижался у 13 (59,1%) больных на 68% (с 115 ± 17 до 37 ± 5 мг/мл, $p < 0,05$) на 3–4-е сутки; у 14 (63,6%) наблюдалась нормализация уровня лейкоцитов (с $14 \pm 2 \times 10^9$ /л до $8 \pm 2 \times 10^9$ /л); у 6 (27,3%) пациентов отмечалось купирование лимфопении (с $0,3 \pm 0,1 \times 10^9$ /л до $1,9 \pm 0,4 \times 10^9$ /л) на 5–6-е сутки применения препарата. Показатели D-димера имели тенденцию к снижению (с $1,6 \pm 0,3$ до $0,7 \pm 0,1$ мкг/мл) у 9 (40,9%) пациентов на 4-е сутки применения Галавита.

Ярким проявлением положительного влияния Галавита на течение иммунокомпетентных реакций и противовоспалительного действия стала скорость регрессии воспалительных изменений легочной ткани. Так, до применения Галавита по данным контрольной томографии на 7-е сутки отмечались нарастание изменений (прогрессирование) в виде увеличения размеров (объема и протяженности) имевшихся участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», появление новых участков «матового стекла», слияние отдельных участков поражения легких в более крупные уплотнения, вплоть до субтотального поражения легких у 5 (22,7%) больных. Выраженность участков «матового стекла» по-прежнему значительно преобладала над консолидацией у 7 (31,8%) больных. Положительную динамику (регрессию воспалительных инфильтратов) до применения препарата не регистрировали у 10 (45,5%) больных. Двусторонний плевральный выпот выявлен у 2 (9,1%) больных.

После применения препарата Галавит по данным контрольной КТ отмечена стабилизация степени поражения легочной паренхимы на уровне КТ-2 у 12 (54,5%) пациентов. Трансформация участков «матового стекла» в уплотнения по типу консолидации (нарастание плотности измененных участков легочной паренхимы) без видимого увеличения объема (протяженности) поражения легких, а также уменьшение размеров уплотненных участков в легочной ткани и формирование картины организуемой пневмонии выявлены у 10 (45,5%) больных COVID-19, что способствовало снижению степени дыхательной недостаточности.

Динамика изменений повреждений паренхимы легких по данным КТ достоверно ($p < 0,05$) коррелировала с изменениями клинической картины, уменьшением уровня дыхательной недостаточности. За время наблюдения также не

отмечено увеличения лихорадки, эпизодов повторного «цитокинового шторма», нивелировалась лимфопения, отсутствовал повторный подъем уровня С-реактивного белка как признак вторичной бактериальной инфекции, что создавало наилучшие предпосылки для купирования воспаления и предупреждало избыточный пневмофиброз. Уменьшение сроков резорбции легочных инфильтратов влияло и на среднюю продолжительность госпитализации, которая составила $14,7 \pm 1,8$ дня. Летальные исходы в группе наблюдения отсутствовали.

Обсуждение

В условиях отсутствия этиотропных противовирусных препаратов в отношении инфекции COVID-19 лечение пациентов, особенно с более тяжелым течением или наличием сопутствующих заболеваний, представляет большую проблему. Использование рекомендованных реперофилированных противовирусных препаратов коротким курсом зачастую не приводит к купированию «цитокинового шторма» и стабилизации повреждения легочной ткани, что заставляет продолжать поиск препаратов патогенетического действия на иммунное звено. Применение таргетных антицитокиновых препаратов и глюкокортикоидов не позволяет полностью купировать «цитокиновый шторм», может усугублять лимфопению. Кроме того, все более актуальным становится не только проблема купирования «цитокинового шторма», но и влияние на отдаленные функциональные результаты лечения интерстициальной COVID-пневмонии, связанные с дыхательной недостаточностью и избыточным пневмофиброзом.

В данном наблюдательном исследовании представлены результаты небольшого клинического опыта применения иммуномодулирующего лекарственного препарата Галавит, обладающего дополнительным противовоспалительным и антиоксидантным действием.

Добавление аминодигидрофалазиндиона натрия к стандартной комплексной терапии COVID-пневмонии продемонстрировало уменьшение сроков купирования проявлений интоксикации, возможность предупреждения прогрессирования «цитокинового шторма», предотвращение прогрессирования легочной деструкции, что способствовало нормализации параметров SpO_2 , регрессии кислородозависимости, предупреждению прогрессирования внутрилегочного поражения, что подтверждается динамикой КТ. Кроме того, исходя из положительной динамики лабораторных показателей, за время наблюдения на фоне применения Галавита отмечены корректирующее (модулирующее) влияние на уровень лейкоцитов (нормализация как лейкоцитоза, так и лейкопении), значимое снижение уровня маркеров воспаления (С-реактивного белка), отсутствие повторных всплесков «цитокинового шторма».

Благоприятные эффекты Галавита на лабораторные и инструментальные показатели пациентов с COVID-пневмонией позволяют надеяться на улучшение отдаленных результатов и предупреждение избыточного пневмофиброза, а также снижение проявлений хронической дыхательной недостаточности.

Заключение

Добавление аминодигидрофалазиндиона натрия к комплексной терапии больных COVID-пневмонией средней и тяжелой степени с прогрессирующим поражением легочной ткани позволяет достигнуть выраженного клинического эф-

фекта. Благодаря иммуномодулирующему действию на иммунную систему организма, противовоспалительному и антиоксидантному эффекту Галавит приводит к нормализации цитокиновой макрофагально-фагоцитарной активности, предотвращает прогрессирование поражения легочной ткани, способствует рассасыванию инфильтративных очагов, предупреждая развитие избыточного пневмофиброза,

что создает патогенетическую основу для достижения благоприятных отдаленных функциональных результатов, препятствуя прогрессированию дыхательной недостаточности. Дальнейшие контролируемые клинические исследования помогут уточнить данный эффект при лечении COVID-19.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fernandes AS, Lobo S, Sandes AR, et al. Vitamin D-dependent rickets: a resurgence of the rachitic lung in the 21st century. *BMJ Case Rep*. 2015 Oct 19;2015. pii: bcr2015212639. doi: 10.1136/bcr-2015-212639
- Dedicoat M. Where next with for vitamin D and tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020 Mar 1;24(3):265. doi: 10.5588/ijtld.20.0045
- Wang Y, Shi C, Yang Z, et al. Vitamin D deficiency and clinical outcomes related to septic shock in children with critical illness: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2019 Aug;73(8):1095-1101. doi: 10.1038/s41430-018-0249-0
- Sundaram ME, Coleman LA. Vitamin D and influenza. *Adv Nutr*. 2012;3(4):517-25. doi: 10.3945/an.112.002162
- Пигарова Е.А., Плещева А.В., Дзеранова Л.К. Влияние витамина D на иммунную систему. *Иммунология*. 2015; 36 (1): 62-6 [Pigarova EA, Pleshcheva AV, Dzeranova LK. The effect of vitamin D on the immune system. *Immunology*. 2015;36(1):62-6 (In Russ.)].
- Koivisto O, Hanel A, Carlberg C. Key Vitamin D Target Genes with Functions in the Immune System. *Nutrients*. 2020 Apr 19;12(4). pii: E1140. doi: 10.3390/nu12041140
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMoa2001017. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
- Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet*. 2003;362:1353-8. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14630-2
- Assiri A, McGeer A, Perl TM, et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *N Engl J Med*. 2013;369:407-16. doi: 10.1056/NEJMoa1306742
- Song Z, Xu Y, Bao L, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses* 2019;11. doi: 10.3390/v11010059
- Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*. 2018;23:130-7. doi: 10.1111/resp.13196
- Britten R. The incidence of epidemic influenza, 1918–19. *Public Health Rep*. 1932;47:303-39.
- Лещенко И.В., Кривоногов А.В. Особенности течения пневмонии при пандемическом гриппе А/Н1N1/09. *Пульмонология*. 2011;6:62-8 [Leshchenko IV, Krivonogov AV. Features of the course of pneumonia in pandemic influenza A/H1N1/09. *Pulmonology*. 2011;6:62-8 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-62-68
- Плещева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения. *Ожирение и метаболизм*. 2012;9(2):33-42. [Pleshcheva AV, Pigarova EA, Dzeranova LK. Vitamin D and metabolism: facts, myths and prejudices. *Obesity and metabolism*. 2012;9(2):33-42 (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet2012233-42
- Пигарова Е.А., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Витамин D в профилактике костных и метаболических нарушений. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):84-90 [Pigarova EA, Mazurina NV, Troshina EA. Vitamin D in the prevention of bone and metabolic disorders. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):84-90 (In Russ.)]. doi: 10.26442/20751753.2019.4.190342
- Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Роль витамина D для профилактики и лечения рахита у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2019;3:40-5. [Pigarova EA, Povalyayeva AA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa. The role of vitamin D in the prevention and treatment of rickets in children. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019;3:40-5 (In Russ.)]. doi: 10.26442/20751753.2019.4.190342
- Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol*. 2011;50:194-200. doi: 10.1016/j.jcv.2010.12.006
- Gruber-Bzura BM. Vitamin D and Influenza – Prevention or Therapy? *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2419. doi: 10.3390/ijms19082419
- Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*. 2015;7:4240-70. doi: 10.3390/nu7064240
- Odraważ-Sypniewska G, Karczmarewicz E, Paprotny Ł, Płudowski P. 3-epi-25(OH)D – A new metabolite, potential biological function, interference in laboratory assays. *Stand Med Pediatr*. 2012;9:680-6.
- Пигарова Е.А., Петрушкина А.А. Неклассические эффекты витамина D. Остеопороз и остеопатии. 2017;20(3):90-101 [Pigarova EA, Petrushkina AA. Nonclassical effects of vitamin D. *Osteoporosis and bone diseases*. 2017;20(3):90-101 (In Russ.)].
- Christakos S, Hewison M, Gardner DG, et al. Vitamin D: Beyond bone. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1287:45-58. doi: 10.1111/nyas.12129
- Moukayed M, Grant WB. Molecular link between vitamin D and cancer prevention. *Nutrients*. 2013;5:3993-4021. doi: 10.3390/nu5103993
- Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. *Остеопороз и остеопатии*. 2018;21(3):15-20 [Petrushkina AA, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa. Epidemiology of Vitamin D Deficiency in the Russian Federation. *Osteoporosis and bone diseases*. 2018;21(3):15-20 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteoi0038
- Пигарова Е.А. Основные положения клинических рекомендаций Российской Ассоциации Эндокринологов «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика». *Остеопороз и остеопатии*. 2015;18(2):29-32 [Pigarova EA. The main provisions of the clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists "Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention". *Osteoporosis and bone diseases*. 2015;18(2):29-32 (In Russ.)].
- Cashman KD, Sheehy T, O'Neill CM. Is vitamin D deficiency a public health concern for low middle income countries? A systematic literature review. *Eur J Nutr*. doi: 10.1007/s00394-018-1607-3
- Papadimitriou DT. The Big Vitamin D Mistake. *J Prev Med Public Health*. 2017 Jul;50(4):278-81. doi: 10.3961/jpmph.16.111
- Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Роль витамина D в профилактике и лечении остеопороза – новый взгляд на известную проблему. *Рус. мед. журнал. Медицинское обозрение*. 2019;3(10-2):102-6 [Pigarova EA, Povalyayeva AA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa. The role of vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis is a new look at a known problem. *Rus honey. magazine. Medical Review*. 2019;3(10-2):102-6 (In Russ.)].
- Kara M, Ekiz T, Ricci V, et al. 'Scientific Strabismus' or Two Related Pandemics: COVID-19 & Vitamin D Deficiency. *Br J Nutr*. 2020;1-20. doi: 10.1017/S0007114520001749
- Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;136:321-9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.11.017
- Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55:96-108. doi: 10.1002/mnfr.201000174
- Laaksi I. Vitamin D and respiratory infection in adults. *Proc Nutr Soc*. 2012;71:90-7. doi: 10.1017/S0029665111003351
- Rossi GA, Fanous H, Colin AA. Viral strategies predisposing to respiratory bacterial superinfections. *Pediatr. Pulmonol*. 2020. doi: 10.1002/ppul.24699
- Agier J, Efenberger M, Brzezinska-Blaszczyk E. Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40:225-35. doi: 10.5114/cej.2015.51359

35. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988
36. Herr C, Shaykhiev R, Bals R. The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases. *Expert Opin Biol Ther*. 2007;7:1449-61. doi: 10.1517/14712598.7.9.1449
37. Szymczak I, Pawliczak R. The active metabolite of vitamin D3 as a potential immunomodulator. *Scand J Immunol*. 2015;83:83-91. doi: 10.1111/sji.12403
38. Bikle DD. Extraskeletal actions of vitamin D. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1376:29-51. doi: 10.1111/nyas.13219
39. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*. 2015;7:4240-70. doi: 10.3390/nu7064240
40. Handel AE, Sandve GK, Disanto G, et al. Vitamin D receptor ChIP-seq in primary CD4+ cells: relationship to serum 25-hydroxyvitamin D levels and autoimmune disease. *BMC Med*. 2013;11:163. doi: 10.1186/1741-7015-11-163
41. Kongsbak M, von Essen MR, Levring TB, et al. Vitamin D-binding protein controls T cell responses to vitamin D. *BMC Immunol*. 2014;15:35. doi: 10.1186/s12865-014-0035-2
42. Ooi JH, McDaniel KL, Weaver V, Cantorna MT. Murine CD8+ T cells but not macrophages express the vitamin D 1alpha-hydroxylase. *J Nutr Biochem*. 2014;25:58-65. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.09.003
43. Lee MD, Lin CH, Lei WT, et al. Does Vitamin D Deficiency Affect the Immunogenic Responses to Influenza Vaccination? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(4):409. doi: 10.3390/nu10040409
44. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J*. 2019;16:69. doi: 10.1186/s12985-019-1182-0
45. Ramos-Martínez E, López-Vancell MR, Fernández de Córdova-Aguirre JC, et al. Reduction of respiratory infections in asthma patients supplemented with vitamin D is related to increased serum IL-10 and IFN γ levels and cathelicidin expression. *Cytokine*. 2018;108:239-46. doi: 10.1016/j.cyt.2018.01.001
46. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
47. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
48. Available from: <https://www.bbc.com/russian/features-52839688>
49. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(20):10970-5. doi: 10.1073/pnas.2005615117
50. Parlak E, Ertürk A, Çağ Y, et al. The effect of inflammatory cytokines and the level of vitamin D on prognosis in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:18302-10.
51. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
52. Shi Y, Liu T, Yao LI, et al. Chronic vitamin D deficiency induces lung fibrosis through activation of the renin-angiotensin system. *Sci Rep*. 2017;7(1):3312. doi: 10.1038/s41598-017-03474-6
53. Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, et al. Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system – a call for epidemiologic investigations. *Clin Infect Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa329
54. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061. doi: 10.1001/jama.2020.1585
55. Mohammad S, Mishra A, Ashraf MZ. Emerging role of vitamin D and its associated molecules in pathways related to pathogenesis of thrombosis. *Biomolecules*. 2019;9(11):649. doi: 10.3390/biom9110649
56. Laird E, Rhodes J, Kenny RA. Vitamin D and Inflammation; potential implications for severity of Covid-19. *Ir Med J*. 2020;113(5):P81.
57. Marik PE, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Med Drug Discov*. 2020;100041. doi: 10.1016/j.medidd.2020.100041
58. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020;12(5):E1359. doi: 10.3390/nu12051359
59. Alipio M. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-19) (April 9, 2020). <https://ssrn.com/abstract=3571484> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3571484>
60. Raharusun P, Sadiyah P, Budiarti C, et al. Patterns of COVID-19 Mortality and Vitamin D: An Indonesian Study (April 26, 2020). <https://ssrn.com/abstract=3585561> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3585561>
61. Jakovac H. COVID-19 and vitamin D-Is there a link and an opportunity for intervention? *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(5):E589. doi: 10.1152/ajpendo.00138.2020
62. Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торопцова Н.В. и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):403-8. [Lesnyak OM, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, et al. The prevention, diagnosis, and treatment of vitamin d and calcium deficiencies in the adult population of russia and in patients with osteoporosis (according to the materials of prepared clinical recommendations). *Scientific and practical rheumatology*. 2015;53(4):403-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-403-408
63. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы эндокринологии. 2016;62(4):60-84 [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of endocrinology*. 2016;62(4):60-84 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201662460-84
64. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):204-10. doi: 10.1093/ajcn/77.1.204

Поступила 30.06.2020

Возможности использования каскадной модели медицинской помощи людям, живущим с ВИЧ

А.В. Покровская, В.В. Покровский, В.Г. Акимкин

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

Каскадная модель медицинской помощи людям, живущим с ВИЧ, может быть использована в качестве инструмента эпидемиологического надзора и как один из компонентов оценки медицинской помощи ВИЧ-положительным лицам. При необходимости и наличии данных возможно применение модели для всей популяции людей, живущих с ВИЧ, в различных социально-демографических группах или при оказании специальных видов помощи, по регионам, годам и другим показателям. В статье описаны особенности построения каскадной модели в зависимости от поставленных целей ее использования.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, каскадная модель, люди, живущие с ВИЧ.

Для цитирования: А.В. Покровская, В.В. Покровский, В.Г. Акимкин. Возможности использования каскадной модели медицинской помощи людям, живущим с ВИЧ. Терапевтический архив. 2020; 92 (11): 71–76. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000686

Opportunities for use the cascade model of medical care for people living with HIV

A.V. Pokrovskaya, V.V. Pokrovskiy, V.G. Akimkin

Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

The HIV cascade model can be used as an epidemiological surveillance tool and for assessing the quality of medical care for HIV-positive people. It is possible to use the model for the entire population of people living with HIV, in various socio-demographic groups, by region, years and other indicators. This article describes the features of a HIV cascade model depending on the goals for its use.

Keywords: HIV infection, HIV cascade, people living with HIV.

For citation: Pokrovskaya A.V., Pokrovskiy V.V., Akimkin V.G. Opportunities for use the cascade model of medical care for people living with HIV. Therapeutic Archive. 2020; 92 (11): 71–76. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000686

АРТ – антиретровирусная терапия
ВН – вирусная нагрузка

КМ – каскадная модель
ЛЖВ – люди, живущие с ВИЧ

С момента открытия ВИЧ прошло более 30 лет. Разработанная за эти годы антиретровирусная терапия (АРТ) стала одним из самых значимых достижений в борьбе с ВИЧ-инфекцией. В настоящее время АРТ не позволяет полностью элиминировать ВИЧ из организма человека, но останавливает размножение вируса, что приводит к восстановлению иммунитета, предотвращению развития или прогрессирования вторичных заболеваний, сохранению или восстановлению трудоспособности людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ).

Благодаря АРТ ВИЧ-инфекция из смертельного превратилась в управляемое хроническое заболевание. Кроме терапевтического эффекта и продления жизни больных АРТ может влиять на эпидемический процесс ВИЧ-инфекции. При эффективном лечении практически полностью подавляется активность ВИЧ во всех биологических жидкостях тела человека, что значительно снижает вероятность его передачи. Ряд исследований показывает, что чем больше в популяции ВИЧ-инфицированных число людей, получающих АРТ, тем ниже уровень передачи вируса в регионе [1]. При всех расчетных сценариях Объединенной программы Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (далее – ЮНЭЙДС), основанных на начале лечения при высоких показателях CD4-лимфоцитов, отмечаются медицинские и экономические выгоды. Существенные преимущества АРТ возникают, когда лечение доступно для всех людей, живущих с ВИЧ, независимо от количества CD4-клеток. Инвестиции, вложенные в расширение масштабов лечения ВИЧ, вернутся более чем в двукратном объеме за счет предотвра-

щения медицинских расходов на терапию вторичных заболеваний, снижения смертности и сохранения трудоспособности ЛЖВ и их вклада в производство, а также снижения затрат на уход за сиротами, оставшимися в результате смерти ВИЧ-положительных родителей [2].

Достижение эффективности АРТ в качестве профилактики ВИЧ-инфекции на популяционном уровне возможно только при достаточном охвате ВИЧ-положительных лиц на всех этапах медицинской помощи. Это включает предоставление возможности пройти тестирование на ВИЧ, привлечение ВИЧ-положительного человека в организации, оказывающие специализированную помощь, дальнейшее обследование и установление клинического диагноза ВИЧ-инфекции, предоставление медицинских услуг, своевременное назначение и продолжение эффективной АРТ в течение всей жизни пациента.

В настоящее время ЮНЭЙДС поставлена цель прекращения эпидемии ВИЧ/СПИДа к 2030 г. Лечение ВИЧ-инфекции является одним из основных путей достижения этой цели. Для снижения числа новых случаев заражения ВИЧ и остановки эпидемии, согласно стратегии ЮНЭЙДС «90-90-90», необходимо, чтобы как минимум 90% инфицированных ВИЧ людей знали о своем ВИЧ-статусе, 90% пациентов с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции получали АРТ, и у 90% всех пациентов, получающих АРТ, должно быть достигнуто подавление вируса в крови до эпидемически незначимого уровня (менее 1000 копий/мл) [3].

С 2019 по 2024 г. в Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской

Таблица 1. Целевые показатели реализации Государственной стратегии до 2020 г. и Ведомственной программы МЗ РФ до 2024 г.

Наименование показателя	Значение показателя, годы									
	2017		2019		2020		2021	2022	2023	2024
	ГС РФ	ВЦП МЗ РФ	ГС РФ	ВЦП МЗ РФ	ГС РФ	ВЦП МЗ РФ	ВЦП МЗ РФ	ВЦП МЗ РФ	ВЦП МЗ РФ	ВЦП МЗ РФ
Доля лиц, инфицированных ВИЧ, состоящих под диспансерным наблюдением, от общего числа лиц, инфицированных ВИЧ, %	74,2	85,7	84,7	88	90	90	91	92	93	94
Доля лиц, инфицированных ВИЧ, получающих АРТ, от общего числа лиц, инфицированных ВИЧ, %	32,3 (45,2)*	—	36,3 (75,3)	—	38,3 (90)	—	—	—	—	—
Доля лиц, инфицированных ВИЧ, получающих АРТ, от общего числа лиц, инфицированных ВИЧ, состоящих под диспансерным наблюдением, %	44 (69,7)	50,6	52 (90,1)	55	56 (100)	До 65	До 90	До 100	До 100	До 100
Доля лиц, инфицированных ВИЧ, получающих АРТ, у которых вирусная нагрузка при последнем исследовании была ниже порога определения, %		71,7		78		81	85	90	Не менее 90	Не менее 90

*В скобках приведены значения целевых показателей реализации Государственной стратегии и Ведомственной программы МЗ РФ, достижение которых возможно при условии соответствующего финансирования мероприятия «Обеспечение закупок за счет средств федерального бюджета антивирусных лекарственных препаратов для медицинского применения, предназначенных для обеспечения лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, в том числе в сочетании с вирусами гепатитов В и С, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов».

Федерации на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу (Государственная стратегия) [4] и в Ведомственной целевой программе Министерства здравоохранения Российской Федерации «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями» (Ведомственная программа МЗ РФ) [5] установлены различные целевые показатели по охвату ЛЖВ наблюдением и лечением (табл. 1).
Хотя в борьбе с ВИЧ-инфекцией ЮНЭЙДС делает ставку на АРТ, во всех программах подчеркивается, что также необходимо увеличить масштаб и других профилактических стратегий, включающих ликвидацию передачи ВИЧ от матери ребенку, использование презервативов, доступность обследования на ВИЧ, доконтактную профилактику, добровольное мужское обрезание (в странах с соответствующим религиозным и культурным контекстом), программы сниже-

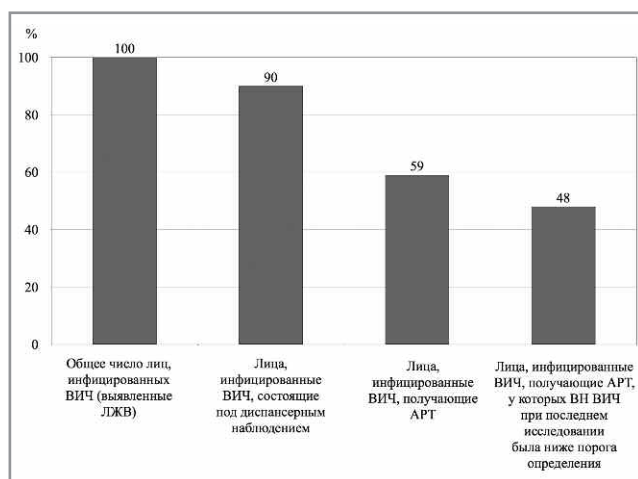
ния вреда для лиц, употребляющих внутривенные наркотики, просветительскую работу в группах высокого риска заражения ВИЧ и общей популяции, снижение дискриминации, стигмы и социальной изоляции ЛЖВ и др. [2].
В Государственную стратегию и Ведомственную программу МЗ РФ кроме АРТ включены снижение риска передачи ВИЧ от матери ребенку, обеспечение качественной диагностики ВИЧ-инфекции и мониторинга лечения ВИЧ-инфекции, повышение уровня информированности граждан о ВИЧ-инфекции, повышение эффективности профилактических мероприятий среди ключевых групп (без уточнения), увеличение охвата населения обследованием на ВИЧ-инфекцию, разработка и внедрение технологий социальной адаптации, реабилитации и поддержки для ЛЖВ. Планируется также совершенствование эпидемиологического надзора за распространением ВИЧ-инфекции, включая «совершенствование методологических подходов к ведению статистиче-

Сведения об авторах:
Покровский Вадим Валентинович – акад. РАН, д.м.н., проф., зав. СПИОЭП СПИД. ORCID: 0000-0002-9514-7288
Акимкин Василий Геннадьевич – акад. РАН, д.м.н., проф., дир. ORCID: 0000-0003-4228-9044

Контактная информация:
Покровская Анастасия Вадимовна – к.м.н., ст. науч. сотр. Тел.: +7(495)366-05-18; e-mail: pokrovskaya_av@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2677-0404

Таблица 2. Интерпретация ступеней каскада медицинской помощи ЛЖВ

Формулировки ступеней каскада ВОЗ	Интерпретация адаптированных формулировок
Расчетное число ЛЖВ	Число людей (выявленных и невыявленных), которые живут с ВИЧ (по данным математического моделирования)
Зарегистрированные (выявленные) ВИЧ-позитивные лица	Число всех людей, у которых зарегистрирован положительный результат обследования на антитела к ВИЧ, подтвержденный методом иммунного блоттинга, исключая выявленных анонимно, умерших и детей с неустановленным диагнозом, рожденных от ВИЧ-позитивных матерей, на конец отчетного периода. При расчете показателя на определенной территории из него также исключаются ВИЧ-позитивные граждане, официально выбывшие за ее пределы
ВИЧ-позитивные лица, состоящие на учете (под диспансерным наблюдением)	Число живых лиц с установленным клиническим диагнозом ВИЧ-инфекции на конец отчетного периода на отчетной территории
Приверженные наблюдению ЛЖВ	Число ВИЧ-инфицированных лиц с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции, зарегистрированных на территории, прошедших диспансеризацию (посетивших специализированные медицинские учреждения, осуществляющие диагностику и лечение ВИЧ-инфекции и/или прошедших обследование по определению иммунного статуса – CD4-лимфоцитов и/или определению ВН ВИЧ) в отчетный период
ВИЧ-инфицированные пациенты, нуждающиеся в АРТ	Число ВИЧ-инфицированных лиц, нуждавшихся в АРТ в течение отчетного года на основании показаний к АРТ
ВИЧ-позитивные лица, получающие АРТ	Число ВИЧ-инфицированных лиц, получавших АРТ в отчетном периоде, исключая умерших, лиц, выбывших из наблюдения, и лиц, прервавших лечение и не возобновивших его на конец отчетного периода. Этот показатель не включает лиц, получающих до- и постконтактную профилактику (в том числе детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, до установления диагноза)
ЛЖВ, имеющие неопределяемый (сниженный) уровень ВН ВИЧ	Число ЛЖВ, получающих АРТ, у которых при последнем исследовании в отчетном периоде ВН ВИЧ была ниже порога определения



Целевой каскад оказания медицинской помощи лицам, инфицированным ВИЧ, на 2020 г., согласно Государственной стратегии и Вedomственной программе МЗ РФ. Расчет процентных показателей относительно первой ступени «Общее число лиц, инфицированных ВИЧ (выявленные ЛЖВ)».

ского наблюдения в отношении лиц, зараженных вирусом иммунодефицита человека».

На сегодняшний день основным инструментом, позволяющим наиболее информативно и доступно оценить каждый из этапов от выявления ВИЧ-инфекции до эффективного применения АРТ, является каскадная модель (КМ). По аналогии со ступенями каскада водопада модель демонстрирует процесс последовательного перехода человека, живущего с ВИЧ, от заражения до получения эффективного

лечения. КМ показывает долю ЛЖВ, получающих в полной мере все преимущества обследования, медицинской помощи и лечения на каждом этапе. Уход пациентов с каждой ступени медицинской помощи демонстрирует преимущества или недостатки в организации системы на конкретном этапе. Достоинством КМ является также возможность одновременной оценки сразу всех этапов организации медицинской помощи ВИЧ-инфицированным, в том числе в доступной визуальной форме. КМ можно использовать для изучения возможностей АРТ для профилактики распространения ВИЧ-инфекции, как инструмент эпидемиологического надзора и для оценки системы организации медицинской помощи ВИЧ-позитивным лицам.

Классическая популяционная КМ, предложенная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2012 г., включает 7 ступеней (табл. 2) [6]. Популяционная модель показывает охват медицинскими услугами всех ЛЖВ в определенный период на определенной территории. В данную модель не включают детей, рожденных от ВИЧ-позитивных женщин, до установления диагноза. Для оценки профилактических и диагностических мероприятий в группе детей с перинатальным контактом по ВИЧ рекомендуется использовать каскад эффективности предупреждения вертикальной передачи ВИЧ-инфекции. Из расчетов для граждан страны исключаются граждане других государств. Наиболее часто в качестве расчетного периода для построения каскада принимают годовой период.

Число ступеней каскада может различаться в зависимости от поставленных целей, а также особенностей системы здравоохранения, порядка регистрации случаев ВИЧ-инфекции, принятого в государстве, доступности информации.

Согласно стратегии ЮНЭЙДС «90-90-90», для оценки эффективности диагностики и лечения ВИЧ-инфекции до

статочено оценивать только 4 ступени каскада: расчетное количество ЛЖВ; число людей, знающих свой положительный ВИЧ-статус (выявленные ЛЖВ); количество ЛЖВ, получающих АТР; количество ВИЧ-позитивных, имеющих неопределяемый уровень вирусной нагрузки (ВН) [3].

В Государственной стратегии и Ведомственной программе МЗ РФ выделены 4 основные показателя, которые можно сопоставить со ступенями каскада ВОЗ и представить в визуальной форме (см. рисунок).

По рекомендациям ВОЗ, для построения КМ могут быть использованы данные официальной государственной статистики и эпидемиологического надзора, национальные базы данных, реестры и регистры больных, данные специальных исследований и оценочные данные. При этом ЮНЭЙДС допускает использование расчетных (оценочных) показателей для всех этапов каскада в случае, если данные статистики не доступны.

Система эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в РФ позволяет получить большую часть информации из существующих учетных форм. При необходимости число ступеней каскада может быть увеличено по сравнению с предложенными ВОЗ. Учитывая возможные различия показателей, собираемых в разных формах, при построении каскада рекомендуется использовать источники информации, собираемые одним из ведомств. Наиболее полными в настоящее время являются форма №61 «Сведения о болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека» (Минздрав России) [7] и форма «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ» (Роспотребнадзор) [8]. Также источниками информации могут служить формы Росстата, персонифицированная база данных по числу выявленных ВИЧ-позитивных лиц в иммунном блоттинге, персонифицированные базы данных центров по профилактике и борьбе со СПИДом и другие данные, собираемые на территориях в рамках оказания медицинской помощи ВИЧ-позитивным пациентам, данные регистра, оценочные данные.

В КМ принято использование числовых (абсолютных) показателей и долевых показателей, выраженных в процентах. В идеальной ситуации при максимально эффективной работе системы оказания медицинской помощи ЛЖВ каждая последующая ступень должна стремиться к 100% предыдущей. При построении каскада могут быть рассчитаны доли не только первой ступени, но и каждой последующей.

Расчетное количество ЛЖВ – это первая ступень классического каскада, включает всех людей (выявленных и невыявленных), которые, по данным математических расчетов, живут с ВИЧ на конец отчетного периода. Источником информации служит математическое моделирование на основе постоянно собираемых данных о числе обследованных и выявленных ВИЧ-позитивных в иммунном блоттинге в разных контингентах, числе умерших ВИЧ-позитивных и др. ЮНЭЙДС рекомендует для получения расчетного числа людей, живущих с ВИЧ, использовать программу Spectrum [9]. Европейский центр профилактики и контроля заболеваний разработал и предоставляет свои инструменты моделирования (ECDC's HIV Modelling Tool) [10]. Возможны разработка и применение национальных программ моделирования, учитывающих особенности эпидемии в регионе. На сегодняшний день в РФ не регламентировано использование какой-либо определенной программы моделирования.

Во всех случаях результаты расчета могут различаться. Точность показателей модели зависит от качества исходных данных и точности допущений, положенных в основу каж-

дой модели. При использовании инструментов моделирования возможно указывать данные с границами погрешности. Следует ретроспективно анализировать выбранный метод моделирования, для того чтобы определить, насколько завышенными или заниженными были показатели при получении в последующие годы данных о количестве ЛЖВ.

Расчетное число ЛЖВ является наиболее спорным в структуре каскада, в связи с этим, на наш взгляд, более объективен расчет всех последующих ступеней каскада со второй ступени, то есть от числа официально зарегистрированных ВИЧ-позитивных лиц, живущих на момент исследуемого периода. Эти данные доступны в рамках рутинного надзора за ВИЧ-инфекцией.

ВИЧ-инфицированные лица, состоящие на учете (под диспансерным наблюдением), – это следующая ступень каскада. В рамках модели возможен расчет доли ЛЖВ, состоящих под диспансерным наблюдением, от оценочного и от зарегистрированного (выявленного) числа ЛЖВ.

Ступень «Приверженные наблюдению ЛЖВ» по классическому определению включает в себя как ВИЧ-позитивных лиц, прошедших лабораторные обследования, так и тех, кто посетил медицинские учреждения в связи с диагнозом ВИЧ-инфекции. Учитывая, что при визите в медицинское учреждение не все пациенты по разным причинам проходят обследование на определение уровня CD4-лимфоцитов и ВН ВИЧ, возможно выделять в отчетном периоде две подступени: «Число (доля) лиц, прошедших обследование по определению иммунного статуса (CD4-лимфоцитов)» и «Число (доля) лиц, прошедших обследование на РНК ВИЧ». Доля лиц, получивших результаты лабораторных анализов, демонстрирует качество охвата ЛЖВ специализированными медицинскими и диагностическими услугами именно по данному заболеванию. Оценка доли пациентов, прошедших обследование на ВН в отчетном периоде, будет важна и для формирования заключительной ступени каскада – «ЛЖВ, имеющие неопределяемый уровень ВН».

На сегодняшний день, согласно большинству рекомендаций по лечению ВИЧ-инфекции, АРТ показана всем лицам с установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция» независимо от клинических, лабораторных или эпидемиологических данных. Выделение ступени «ВИЧ-инфицированные пациенты, нуждающиеся в АРТ» представляется нецелесообразным, так как она будет равна количеству всех граждан с установленным диагнозом. Согласно Российским национальным рекомендациям по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией, данную ступень в каскаде можно заменить на «ВИЧ-инфицированные пациенты, нуждающиеся в АРТ в приоритетном и неотложном порядке» [11].

Для ступени каскада «ЛЖВ, получающие АРТ» в классической модели ВОЗ предполагает назначение не менее трех антиретровирусных препаратов. По существующим современным рекомендациям по лечению ВИЧ-инфекции при соблюдении определенных условий возможно применение двухкомпонентных режимов терапии. Использование монотерапии не допускается [11]. При визите к врачу пациенты получают запас антиретровирусных препаратов на несколько месяцев лечения, и если выданного количества препаратов недостаточно для приема до конца отчетного периода, то этих людей не следует учитывать как получающих антиретровирусную терапию. Индикатор «Своевременное получение антиретровирусных препаратов (процент пациентов, своевременно получивших АРТ, – до того момента, как закончатся предыдущие выданные препараты) является одним из набора индикаторов раннего предупреждения раз-

вития резистентности к ВИЧ и рекомендованных целевых показателей ВОЗ [12].

В качестве критерия эффективности АТР ВОЗ дает показатель ВН ВИЧ менее 1000 копий/мл через 12 мес после начала лечения. Во избежание путаницы более правильно этот критерий называть «Эпидемически безопасный уровень ВН», так как с клинической точки зрения необходимый «неопределяемый» уровень РНК ВИЧ в крови должен быть менее 50 копий/мл или недетектируемый. При интерпретации данного показателя по рекомендации ВОЗ он не только будет зависеть от приверженности пациентов терапии и эффективности препаратов, но и будет уменьшаться при увеличении числа пациентов, впервые начавших лечение в текущем году и получающих АТР менее 12 мес на период расчетов. В связи с этим в данной ступени каскада возможно еще выделение подступени «Число (процент) ЛЖВ, начавших АТР в течение текущего отчетного периода». Этот показатель перекликается еще с одним индикатором мониторинга противодействия эпидемии ВИЧ – «Удержание в программе АТР в течение 12 мес после начала (процент взрослых и детей, живущих с ВИЧ, продолжающих получать АТР спустя 12 мес с момента ее начала)» [12]. Возможно добавление в каскад и соответствующей подступени при использовании вышеуказанной интерпретации «неопределяемой» ВН ВИЧ.

Определение нижнего порога концентрации ВИЧ в плазме зависит от чувствительности тест-систем, используемых в конкретной лаборатории и в конкретный отчетный период. В некоторых работах термин «вирусная супрессия» определяют как «минимум один эпизод неопределяемой вирусной нагрузки ВИЧ в течение отчетного периода после 3 см и более месяцев приема АТР», «РНК ВИЧ менее 200 копий/мл при последнем анализе», «вирусная нагрузка ВИЧ менее 1000 копий/мл в течение отчетного периода». Согласно Ведомственной программе МЗ РФ, критерием эффективности АТР служит «вирусная нагрузка при последнем исследовании ниже порога определения». При установлении пороговых показателей вирусной супрессии менее 50 или менее 1000 копий/мл сложно предположить, какое будет число людей с ВН в диапазоне от 50 до 1000 копий/мл. Отсутствие единообразия по данному показателю затрудняет интерпретацию и сравнение результатов каскада. Учитывая, что показатель РНК ВИЧ менее 1000 копий/мл рекомендован ВОЗ, его целесообразно рассчитывать для представления и сравнения каскадов на международном уровне.

Важно обратить внимание, что в группу пациентов с «неопределяемой» ВН могут быть включены как лица, получающие АТР и достигшие эффективного подавления вируса, так и те, у кого регистрируется низкая концентрация вируса без лечения по естественным причинам, например «непрогрессоры» и «элитные контролеры». По данным некоторых исследований, доля людей, инфицированных ВИЧ и не получающих АТР, имеющих ВН менее 1000 копий/мл, может достигать 30% [13]. С точки зрения риска передачи ВИЧ эта группа, как и успешно лечатся пациенты, относится к низко контагиозному источнику инфекции, и при оценке эпидемического, а не лечебного процесса ее представители должны быть включены в каскад. При анализе данного показателя желательно также указывать и учитывать число пациентов, прошедших в отчетном периоде рутинное обследование на ВН ВИЧ, среди получающих и не получающих лечение.

Долю лиц, имеющих подавление репликации вируса, можно рассчитывать также от любой из предыдущих ступеней,

но наиболее рациональным представляется расчет от оценочного числа ЛЖВ, от выявленного числа ЛЖВ и от числа ВИЧ-позитивных лиц, получающих АТР. Первые два показателя будут в большей степени демонстрировать возможность противоэпидемического воздействия АТР на популяционном уровне, последний – еще и клинико-лабораторную эффективность и приверженность пациентов лечению.

Кроме популяционного уровня возможны анализ и мониторинг каскадов для отдельных групп пациентов (мужчины, имеющие секс с мужчинами, потребители инъекционных наркотиков, впервые выявленные пациенты и т.д.), по возрастам, полу, регионам, годам и др.

По всем перечисленным ступеням каскада ВОЗ предлагает для стран с общей численностью населения более 250 тыс. человек проводить разбивку по показателям [12]:

- дети от 0 до 14 лет, от 15 лет и старше с разбивкой по полу (мужчины и женщины);
- по возрастам и полу (мужчины и женщины): до 1 года, 1–4 года, 5–9 лет, 10–14 лет, 15–19 лет, 20–24 года, 25–49 лет и 50 лет и старше;
- по городам и другим важным административным единицам.

Согласно Форме №61 возможно делать разбивку:

- по полу (мужчины и женщины);
- по возрастным группам: 0–7 лет, 8–14 лет, 15–17 лет, 18 лет и старше;
- месту проживания/нахождения (жители города, лица БОМЖ, лица, находящиеся в учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний).

При необходимости и наличии данных возможна группировка по любым социально-демографическим и территориальным показателям.

КМ описывает ситуацию, но не объясняет причин возникновения и путей устранения проблемы. Следующим шагом является понимание факторов, способствующих возникновению пробелов по каскаду или, наоборот, влияющих на их уменьшение.

Соотношение этапов «Расчетное число ЛЖВ» и «Зарегистрированные (выявленные) ВИЧ-позитивные лица» при значительной разнице между ними свидетельствует о недостатках медицинской и административной системы обследования на ВИЧ, недоступности или «непривлекательности» тестирования на ВИЧ для населения, неверном определении групп, рекомендуемых для обследования, и других факторах, которые в итоге ведут к недостаточному выявлению ВИЧ-инфекции. Эффективный способ добиться того, чтобы ЛЖВ знали о своем ВИЧ-статусе, – в первую очередь обследования в тех местах и тех групп населения, в которых отмечается высокая распространенность заболевания. Для этого необходимы данные об особенностях эпидемии в конкретном регионе и целенаправленная информационно-профилактическая работа с каждой целевой группой.

Значительная потеря пациентов между этапами «Зарегистрированные (выявленные) ВИЧ-позитивные лица» и «ВИЧ-позитивные лица, состоящие на учете» может говорить о недостаточности консультирования при обследовании на ВИЧ, отсутствии у пациентов информации о возможности и необходимости лечения ВИЧ-инфекции, психологических барьерах, стигматизации и дискриминации, связанных с обращением ЛЖВ за медицинской помощью.

Приверженность пациентов не только лечению, но и медицинскому наблюдению является одним из ключевых показателей оказания медицинской помощи ЛЖВ. Недостаточное удержание пациентов при переходе со ступени «ВИЧ-позитивные лица, состоящие на учете» на ступень

«Приверженные наблюдению» демонстрирует, как и предыдущий этап, неэффективность информирования пациентов о преимуществах наблюдения и лечения ВИЧ-инфекции, но уже на уровне специализированных медицинских учреждений, оказывающих помощь ЛЖВ, а не системы медицинской помощи в целом.

Доля пациентов на ступени «Получающие АРТ» может зависеть от системы здравоохранения, источников финансирования, оснащенности медицинского учреждения и от эффективности непосредственной работы с пациентом по его привлечению к раннему началу лечения.

Недостаточное число пациентов, достигших вирусной супрессии, говорит не только о качестве и переносимости препаратов, но и о недостатках мер, направленных на продолжительный и правильный прием лекарств, таких как психологическое консультирование, социальная поддержка, коррекция нежелательных явлений, бесперебойный доступ к АРТ. Снижение данного показателя может быть связано с отсутствием технических возможностей для регулярного мониторинга ВН, в том числе в условиях недостаточного финансирования.

Заключение

Система эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в РФ позволяет получить все необходимые данные для построения каскада из существующих учетных форм и не

требует дополнительного сбора информации и исследований.

Данная модель может быть использована для мониторинга помощи всей популяции ЛЖВ в разных группах пациентов или при оказании специальных видов помощи, по регионам, годам, различным социально-демографическим показателям. Число ступеней каскада может варьировать в зависимости от поставленных целей исследования. В перспективе КМ может применяться и для прогнозирования изменений, которые будут происходить в результате тех или иных нововведений в профилактику ВИЧ-инфекции и практику оказания медицинской помощи ЛЖВ.

Важным компонентом оценки оказания медицинской помощи является не только построение каскада, но и анализ полученных результатов. Выявленные слабые места в организационной системе, «потери» пациентов на каждом этапе должны быть учтены при разработке стратегий по улучшению обследования, наблюдения и лечения.

КМ может быть использована как один из компонентов оценки качества медицинской помощи ВИЧ-позитивным лицам и как элемент эпидемиологического надзора.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование осуществлено в рамках научно-исследовательской работы ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Montaner JG. Treatment as prevention – a double hat-trick. *Lancet*. 2011;278(9787):208-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60821-0
2. UNAIDS. Miles to Go. Closing Gaps, Breaking Barriers, Righting Injustices. 2018.
3. UNAIDS. 90-90-90. An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. 2014.
4. Распоряжение Правительства РФ от 20 октября 2016 г. №2203-р «Об утверждении Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» [Order of the Government of the Russian Federation of October 20, 2016 No. 2203-r "On approval of the State Strategy for Counteracting the Spread of HIV Infection in the Russian Federation for the Period up to 2020 and Beyond" (In Russ.)].
5. Приказ Минздрава России от 05.04.2019 №199 «Об утверждении ведомственной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями» [Order of the Ministry of Health of Russia dated 05.04.2019 No. 199 "Prevention and control of socially significant infectious diseases" (In Russ.)].
6. Framework for metrics to support effective treatment as prevention. WHO Meeting report (2–3 April 2012, Geneva, Switzerland).
7. Форма №61 «Сведения о болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека» (Приказ Росстата от 30.12.2015 №672 (с изменениями и дополнениями) [Form No. 61 "Information about the disease caused by the human immunodeficiency virus" (Order of the Federal State Statistics Service of December 30, 2015 No. 672 (with amendments and additions) (In Russ.)].
8. Форма мониторинга «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ» (Письмо Роспотребнадзора от 23.06.2006 №0100/6905-06-32 (с изм. от 15.04.2008) «Об отчетной форме ежемесячного наблюдения по реализации приоритетного национального проекта») [Monitoring form "Information about measures for the prevention of HIV infection, hepatitis B and C, identification and treatment of HIV patients" (Letter of Rospotrebnadzor dated 23.06.2006 No. 0100/6905-06-32 (as amended on 15.04.2008) "On the reporting form of monthly observation on the implementation of the priority national project") (In Russ.)].
9. Avenir Health. <http://www.avenirhealth.org/software-spectrum.php>
10. ECDC. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-modelling-tool>
11. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2019;4(Прил.):87 [Pokrovskii VV, Jurin OG, Kravchenko AV, et al. Recommendations for the treatment of HIV infection and related diseases, chemoprophylaxis of HIV infection. *Epidemiologiia i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2019;4(Suppl.):87 (In Russ.)].
12. UNAIDS. Global AIDS Monitoring 2020 – Indicators for monitoring the 2016 Political Declaration on Ending AIDS. 2019.
13. WHO working group on HIV incidence measurement and data use. WHO meeting report (3–4 March 2018, Boston, MA, USA).

Поступила 18.03.2020

Эпидемиологические и клинические аспекты диагностики, лечения и профилактики завозных случаев малярии в Российской Федерации

А.К. Токмалаев¹, А.М. Баранова², В.В. Малеев³

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

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

³ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

В настоящее время одной из задач работников здравоохранения по профилактике тропических болезней (малярии) являются раннее выявление завозных случаев и эффективное лечение. Для предотвращения местной передачи малярии комарами рода *Anopheles* от завозных случаев и фатальных исходов болезни разработаны и внедрены Протоколы ведения больных малярией (2014, 2019 г.), основанные на многолетнем опыте эпидемиологов и клиницистов с учетом рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (2013, 2015 г.). В статье приведены основные принципы диагностики и лечения завозных случаев *Plasmodium falciparum*- и *Plasmodium vivax*-малярии, меры профилактики местных случаев от завозных из эндемичных регионов мира.

Ключевые слова: завозные случаи малярии, диагностика, лечение, профилактика, Российская Федерация.

Для цитирования: Токмалаев А.К., Баранова А.М., Малеев В.В. Эпидемиологические и клинические аспекты диагностики, лечения и профилактики завозных случаев малярии в Российской Федерации. Терапевтический архив. 2020; 92 (11): 77–81. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000812

Epidemiological and clinical aspects of diagnosis, treatment and prophylaxis of imported malaria cases in Russian Federation

A.K. Tokmalaev¹, A.M. Baranova², V.V. Maleev³

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Actually one of the main tasks of health workers in the field of the tropical diseases prevention (malaria) is early detection of malaria imported cases and efficacious treatment. In order to prevent the re-establishment of local malaria transmission by *Anopheles* mosquitoes from imported malaria cases, and fatal cases of disease there is develop and implement the Case Management Protocol of malaria diagnosis and treatment (2014, 2019) based on long-term experience of epidemiologists and clinicians, taking into account recommendations of WHO (2013, 2015). In this article the main principles of diagnosis and treatment of different malaria species *Plasmodium falciparum*- and *Plasmodium vivax*-malaria, prophylaxis measures of autochthonous cases from imported cases of the word endemic region are discussed.

Keywords: imported malaria cases, diagnosis, treatment, prophylaxis, Russian Federation.

For citation: Tokmalaev A.K., Baranova A.M., Maleev V.V. Epidemiological and clinical aspects of diagnosis, treatment and prophylaxis of imported malaria cases in Russian Federation. Therapeutic Archive. 2020; 92 (11): 77–81. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000812

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ИТ – интенсивная терапия

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ТМ – трехдневная малярия

Введение

Миграция населения из эндемичных местностей является основным фактором распространения инфекционных болезней, в частности малярии. Потепление климата приводит к расширению ареалов переносчиков малярии, увеличению длительности сезона эффективной заражаемости малярийных комаров и числа оборотов инфекции в сезоне передачи малярии [1]. Эффективные южные виды малярийных комаров и длинный сезон передачи (июнь–сентябрь) с благоприятными среднесуточными температурами воздуха существуют на юге европейской части России, где иногда возникают спорадические случаи малярии, вторичные от завозных.

В структуре завозной малярии в последние годы заметно возросла доля *Plasmodium falciparum*, которая у неиммунных лиц часто протекает в тяжелой форме и может приводить к летальному исходу. Ежегодно регистрируемые многочисленные случаи *P. falciparum*-малярии являются

результатом заражения в гиперэндемичных странах Африки, Юго-Восточной Азии, а в последние годы – Южной Америки [2]. В 1980 г. в СССР доказано, что комары *Anopheles* европейской фауны России не восприимчивы к *P. falciparum*. Этот факт подтверждает отсутствие автохтонных случаев малярии *P. falciparum* в течение последующих 40 лет. В период с 2000 по 2019 г. на территории Российской Федерации диагностировано 1086 случаев *P. falciparum*-малярии, из них со смертельным исходом – 44 (4% больных).

По числу завозных случаев первые места среди административных территорий постоянно занимают г. Москва и Московская область. За указанный период в Москве выявлены 453 больных *P. falciparum*-малярией, из которых 13 (2,9%) умерли. Основные причины развития тяжелых и осложненных форм болезни: пренебрежение выезжающих мерами профилактики малярии в зоне повышенного риска заражения, позднее обращение заболевших за медицинской помощью. Большинство инфицированных возбудителями маля-

рии граждан выявляют в большом временном диапазоне (от 1 до 30 дней) после возвращения с эндемичных территорий, при этом сроки обращения заболевших за медицинской помощью превышают допустимые (1–3 дня). К этому следует добавить недостаточную настороженность врачей и отсутствие должного внимания к эпидемиологическому анамнезу в истории болезни, ошибки в клинической и лабораторной диагностике малярии. Кроме того, даже в случаях правильной диагностики практически врачи нередко начинали лечение больных традиционными противомаларийными препаратами (хлорохин) без учета современного состояния резистентности к ним у *P. falciparum* в эндемичных очагах разных регионов мира [3]. Следует отметить, что некоторые эффективные препараты группы артемизининов в РФ не зарегистрированы, поэтому практически врачам недоступны.

Эпидемиологическая ситуация

После достижения элиминации малярии в 2016 г. в Европейском регионе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) маляриологическая ситуация ухудшилась в связи с притоком мигрантов из эндемичных стран Африки, Ближнего Востока, Центральной и Юго-Восточной Азии. Именно утрата настороженности и прекращение эпидемиологического надзора за малярией на оздоровленных территориях привели к возникновению местной передачи от завозных случаев. Постэлиминационные локальные вспышки трехдневной малярии – ТМ (*Plasmodium vivax*) в 2010–2019 гг. произошли в Болгарии, Греции, Грузии, Азербайджане, Таджикистане, Турции, что стало возможным вследствие снижения клинической, эпидемиологической и энтомологической настороженности и должно быть учтено в планировании, организации и проведении противомаларийных мероприятий в других странах Европейского региона ВОЗ [4].

В 2018–2019 гг. в 54 странах Европейского региона ВОЗ зарегистрировано почти 10 тыс. завозных случаев малярии, в РФ – 258. Миграция населения является причиной распространения лекарственно-устойчивых штаммов возбудителей малярии. При численности постоянного населения Москвы 12 млн человек «дневное» население города с учетом потоков миграции достигает 15–18 млн. Длительно лихорадящие больные в сезоне передачи малярии (июнь–август) являются источниками заражения комаров-переносчиков. Среди завозных случаев наибольшую часть составляли сезонные рабочие и туристы, иностранные студенты, экипажи судов и самолетов, военнослужащие. В течение короткого сезона передачи малярии (июнь–август) в последние 20 лет зарегистрировано 550 случаев разных видовых форм, из них только 103 случая ТМ (*P. vivax*), что связано с успехами в борьбе с малярией в южных странах СНГ.

Эпидемиологическая диагностика случаев и обследование очагов

В настоящее время РФ находится на стадии предупреждения возникновения местной передачи малярии на малярийно-

генных территориях. Основным мероприятием системы эпидемиологического надзора является клиническая и эпидемиологическая настороженность в отношении выявления источников инфекции. Профилактические мероприятия включают борьбу с переносчиками малярии: обработку водоемов экологически безопасными препаратами, гидротехнические мероприятия, применение средств защиты населения от укусов комаров. Важную роль играют санитарное просвещение населения и обучение медицинских специалистов. При возникновении завозного случая в потенциальном очаге или первого случая местной передачи возбудителей малярии в новом активном очаге проводится эпидемиологическое расследование случая с заполнением карты (3/5/7/у) и энтомологическое обследование очага с заполнением паспорта анофелогенного водоема.

Мониторинг ситуации и оценка эффективности мероприятий

Основные виды мониторинга ситуации по малярии:

- 1) экологический мониторинг проводится для наблюдения за водными объектами (водохозяйственные системы и сооружения, анофелогенные водоемы), источниками и факторами антропогенного воздействия, состоянием здоровья и санитарного просвещения населения;
- 2) энтомологический мониторинг необходим для определения видового состава малярийных комаров, их численности, возможности местной передачи малярии, определения длительности сезона эффективной заражаемости комаров и сезона передачи возбудителей малярии человеку; для предупреждения образования новых мест выплода переносчика и наблюдений за существующими анофелогенными водоемами;
- 3) социально-демографический мониторинг необходим для сбора информации о численности, возрастном, половом и профессиональном составе населения, изучения миграций населения, установления групп высокого риска заражения, выяснения отношения населения к проводимым мероприятиям и переубеждения в случае необходимости;
- 4) эпидемиологический мониторинг проводят для определения изменений функциональной и пространственной структуры очагов малярии, районирования территории по уровню эндемии, анализа заболеваемости, выбора объема и тактики проведения, методов и средств профилактики.

Основными показателями эффективности работы медицинской сети являются сроки выявления больных малярией: от заболевания до обращения или активного выявления; от обращения до взятия препарата крови; от взятия препарата крови до поступления анализов в лабораторию; от поступления до исследования в лаборатории; от установления лабораторного диагноза до экстренного сообщения о больном; от сообщения до госпитализации больного; от госпитализации до начала лечения и установления окончательного диагноза. Знание эпидемиологических особенностей важно для изучения чувствительности различных паразитарных систем к применяемым мерам борьбы и профилактики.

Сведения об авторах:

Баранова Алла Михайловна – д.м.н., проф., вед. науч. сотр. Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Малеев Виктор Васильевич – акад. РАН, д.м.н., советник дир. по научной работе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». ORCID: 0000-0001-5748-178X

Контактная информация:

Токмалаев Анатолий Карпович – д.м.н., проф. каф. инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО РУДН. Тел.: +7(903)137-12-91; e-mail: tokmalaev.39@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7046-0799

Предупреждение последствий завоза возбудителей малярии

В странах, где малярия элиминирована, но завоз инфекции продолжается, требуется проведение профилактических мероприятий для поддержания статуса территории, свободной от малярии, предотвращения распространения малярии в случае ее появления, элиминации малярии в спорадических очагах инфекции. Профилактические мероприятия для предупреждения последствий завоза малярии проводятся в потенциальных очагах. В комплексе мероприятий существует предварительная однократная химиопрофилактика хлорохином или хлоридином подозрительных на заболевание малярией лиц до получения результата анализа крови из лаборатории. При возникновении случаев местной передачи в новых активных очагах эти меры дополняют обработкой помещений стойкими инсектицидами. Основные противомалярийные препараты, рекомендуемые для химиопрофилактики: хлорохин, прогуанил + хлорохин, хлоридин, мефлохин, саварин, Маларон, доксициклин или Вибрамицин. В Санитарных правилах и нормативах «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации» [5] указано на недопустимость взятия крови у доноров в течение 3 лет после пребывания в эндемичных по малярии местностях (страны Южной Америки, Экваториальной Африки, Центральной и Юго-Восточной Азии, Океании).

Клиническая диагностика больных малярией

Любой пациент с лихорадкой или с нормальной температурой, имеющий в анамнезе пребывание в течение последних 2 лет на эндемичной территории с местной передачей малярии, должен быть обследован на наличие возбудителей малярии. «Золотым стандартом» остается микроскопическое исследование препарата крови (толстая капля и тонкий мазок, окрашенные методом Гимзы–Романовского). Положительные результаты, полученные с помощью экспресс-методов, должны быть подтверждены микроскопией, а в случае их расхождения определены молекулярной диагностикой на основе полимеразной цепной реакции. Ее применение показано при выявлении инфекции на субмикроскопическом уровне и смешанных инфекциях. Использование экспресс-тестов для самодиагностики возбудителей малярии показано при ограниченном доступе к квалифицированной медицинской помощи. В настоящее время существуют разнообразные экспресс-тесты, способные выявить 4 вида малярийных паразитов человека (*P. vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale*, *P. malariae*) и *P. knowlesi*, полученного от зараженных обезьян. Недостатком экспресс-метода является невозможность установить уровень паразитемии. Нередки случаи появления краткосрочных (1–3 дня) продромальных симптомов болезни, предшествующих появлению лихорадочного состояния (чувство усталости, потеря аппетита, головная боль и т.д.). У неиммунных лиц болезнь проявляется обычно высокой температурой (до 39°C и выше), сопровождающейся головной болью и миалгией. Клинические проявления у взрослых мигрантов из стран, эндемичных по малярии, по сравнению с заразившимися резидентами характеризуются обычно средней степенью тяжести течения, низкой паразитемией, укороченным лихорадочным периодом и более быстрым исчезновением паразитов из кровяного русла вследствие начатого лечения. Важно помнить, что уровень бессимптомного паразитоносительства у мигрантов может быть достаточно высоким, особенно у тех, кто прибывает из гиперэндемичных стран.

При выявлении возбудителей тропической малярии существует угроза жизни больного из-за осложненной или злокачественной формы малярии. О поздней диагностике свидетельствует обнаружение в крови больных гаметоцитов паразита наряду с кольцевидными формами плазмодиев (9–12-й дни болезни). В этом случае необходима срочная госпитализация больного в стационар, располагающий отделением реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Обязательно ежедневное определение уровня паразитемии до полного исчезновения клинических симптомов и паразитов в крови у больного. Одним из клинических критериев перехода в осложненную форму является увеличение уровня паразитемии до 5% и более [6].

Практическим врачам полезно знать о взаимодействии отдельных препаратов с типом принимаемого питания. Например, комбинации артеметера с люмефантрином, хлорохина с примахином следует принимать с пищей; при приеме доксициклина нельзя пить молоко, прием атовахона рекомендуют с жирной пищей. В отдельных случаях парентеральное введение препаратов рекомендуют при тошноте или рвоте.

Лечение больных малярией

Больные малярией подлежат госпитализации; лечение пациентов с тяжелыми и осложненными формами проводят в условиях ОРИТ. Этиотропное лечение больных малярией следует назначать немедленно после установления клинико-эпидемиологического диагноза и взятия крови для паразитологического исследования. При выборе тактики лечения необходимо знать: вид возбудителя, дату и место возможного заражения больного, устойчивость плазмодиев к противомалярийным препаратам в этой местности, наличие химиопрофилактики при пребывании в эндемичных местностях.

Туристы во время пребывания в жарких странах часто пренебрегают профилактическим приемом противомалярийного препарата. Например, лишь 8% туристов из России, впоследствии заболевших малярией в 2019 г., применяли химиопрофилактику. Несмотря на возможную лекарственную устойчивость, своевременно диагностированная малярия и срочное адекватное лечение приводят к выздоровлению больного.

При обнаружении *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* применяют препараты группы 4-аминохинолинов (хлорохин, нивахин, амодиахин) [7]. В некоторых странах (Индонезия, Перу и др.) предлагается использовать комбинации производных артемизинина с другими противомалярийными препаратами, например артеметер/люмефантрин. Преимущество последней комбинации в том, что она может быть использована и в случае лечения смешанных форм инфекции, таких как резистентные штаммы ТМ в сочетании с тропической или другими формами малярии [8]. Радикальное лечение малярии, вызванной паразитами *P. vivax* и *P. ovale*, достигается применением стандартного курса примахина в течение 14 дней. Препарат противопоказан детям младше 5 лет и беременным женщинам. Примахин может вызвать гемолиз у лиц с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, поэтому необходим контроль в первые 5 дней приема препарата. Для лиц с умеренным уровнем дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы рекомендуется 8-недельный курс примахина в дозе 45 мг (взрослая) 1 раз в неделю. Без лечения длительность течения ТМ может составлять от 6 мес до 3 лет, тропической малярии – не превышает 1 года. В литературных источниках имеются редкие сведения о дли-

Клинические проявления при осложненной малярии

Клинические проявления	Частота проявлений	Прогностическое значение
Прострация	+++	++
Желтуха	+++	+
Острая почечная недостаточность	+++	++
Расстроенное сознание	++	+
Гипогликемия	++	+++
Ацидоз	++	+++
Высокий уровень лактазы плазмы	++	+++
Острый респираторный дистресс-синдром	+	+++
Циркуляторный коллапс	+	+++
Отек легких	+	+++
Высокая паразитемия	++	+
Гемоглобиноурия	+	+

Примечание: +++ – высокий уровень, ++ – средний уровень, + – низкий уровень.

тельной персистенции в организме человека (до 40 лет) возбудителей четырехдневной малярии. Эффективность лечения неосложненной формы *P. knowlesi* достигнута при использовании производных артемизинина, хинина, атовахон/прогуанила [9].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, при обнаружении в крови *P. falciparum* в случаях нетяжелого течения и отсутствия прогностически неблагоприятных клинико-лабораторных показателей средством выбора является артемизинин-комбинированная терапия с приемом препаратов внутрь. В случае неэффективности терапии показаны препараты второй линии: артесунат + тетрациклин (доксикалин) или клиндамицин либо хинин + тетрациклин (доксикалин) или клиндамицин в течение 7 дней [10].

Лечение больных осложненной формой малярии

Осложненная форма болезни в подавляющем большинстве случаев ассоциируется с *P. falciparum*-малярией. Критерии осложненной малярии и прогностические параметры показаны в таблице. В большинстве случаев высокая частота клинических и лабораторных проявлений при осложненной малярии не совпадает с прогностическими значениями.

Лечение осложненной формы малярии начинается немедленно после подтвержденного диагноза с внутривенного введения артесуната, который зарекомендовал себя как препарат, способный предотвратить фатальные проявления болезни [11]. По мере улучшения состояния больного лечение продолжается с применением пероральных комбинированных препаратов производных артемизинина с другими противомалярийными препаратами. При отсутствии артесуната (в РФ недоступен из-за отсутствия регистрации) применяют внутривенное капельное введение хинина. Следует иметь в виду, что препарат оказывает побочные воздействия – падение кровяного давления, сердечную аритмию, поэтому необходима контрольная электрокардиография до начала лечения больного. В случаях тяжелого течения тропической малярии, особенно когда отсутствуют сведения о резистентности возбудителя, начальная концентрация препарата в крови должна быть достаточно высокой, что обеспечивается введением ударной дозы – вдвое больше одноразовой. Она назначается только в случаях, когда больной в течение последних суток не принимал хинин, хинидин или мефлохин.

Поддерживающая доза препарата вводится каждые 8 ч до тех пор, пока больной не сможет принимать противомалярийный препарат перорально.

Все больные завозной *P. falciparum*-малярией фактически являются неиммунными, чем объясняется быстротечное развитие тяжелых и осложненных форм болезни. Наиболее тяжелой является церебральная форма – основная причина летальных исходов. В случаях злокачественного течения развивается инфекционно-токсический шок, который при отсутствии адекватной интенсивной терапии (ИТ) ведет к полиорганной недостаточности, приобретающей необратимый характер, что неминуемо приводит к летальному исходу, даже после успешной этиотропной терапии и элиминации паразитов в крови.

Для успешного лечения пациентов наряду с применением эффективных противомалярийных препаратов решающее значение приобретает дополнительная ИТ для профилактики ишемических, реперфузионных повреждений органов и геморрагических осложнений. В дополнение к общепринятым методам ИТ, рекомендованным ВОЗ [8], в последние годы используют превентивное (до развития почечной недостаточности) проведение экстракорпоральной гемокоррекции на основе продленной вено-венозной гемодиализации и плазмозамещения, а также проведение искусственной вентиляции легких при начальных признаках нарушения сознания больного. Об эффективности подобного подхода к ИТ свидетельствуют статистические данные ИКБ №2 г. Москвы, где успешный исход лечения зарегистрирован у подавляющего большинства больных (93,8%) с самыми тяжелыми осложнениями, вплоть до малярийной комы и синдрома полиорганной недостаточности. Также зафиксировано сокращение сроков пребывания больных в ОРИТ: $6,67 \pm 1,9$ дня против $9,4 \pm 1,6$ дня до введения в действие лечебных мер, предусмотренных Протоколом ведения больного.

В процессе лечения больных малярией необходим лабораторный контроль эффективности противомалярийных препаратов. При тропической малярии исследование препаратов крови проводится ежедневно весь период лечения и после него до получения трех отрицательных результатов. При неэффективности лечения необходима смена препарата под контролем последующих лабораторных исследований. При ТМ паразитологический контроль проводят 3 раза за период лечения хлорохином (3 дня) и примахином (14 дней): 1, 4 и 14-й (последний) день лечения.

Заключение

В последние годы в РФ устойчиво преобладает доля *P. falciparum*-малярии среди всей завозной малярии. Смертельные исходы вследствие несвоевременной и ошибочной диагностики регистрируют ежегодно, что свидетельствует о недостаточных знаниях врачей о клинике, диагностике и лечении малярии. Больные завозной *P. falciparum*-малярией в основном являются неиммунными, поэтому у них заболевание часто протекает скоротечно в злокачественной форме с тяжелыми осложнениями. Для успешного лечения таких пациентов и недопущения летальных исходов наряду с применением эффективных противомаларийных препаратов нередко решающее значение приобретает адекватная органная и системная дополнительная терапия. В дополнение к общепринятым методам ИТ показана целесообразность превентивного (до развития почечной недостаточности) приме-

нения методов экстракорпоральной гемокоррекции на основе продленной вено-венозной гемодиализации и плазмафереза, а также проведение искусственной вентиляции легких при начальных признаках нарушения сознания больного. Снижению числа случаев завозной малярии может способствовать реализация хорошо известных и апробированных мер: химиопрофилактика малярии при выезде в эндемичные очаги, своевременная диагностика и раннее эффективное лечение заболевших. Актуальными мерами остаются: систематическое обучение медицинских работников диагностике и лечению малярии, доведение до них сведений о резистентности возбудителей к современным противомаларийным препаратам, информирование граждан РФ, выезжающих в эндемичные регионы мира, о мерах профилактики [11], регистрация и закупка эффективных противомаларийных препаратов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сергиев В.П., Лобзин Ю.В., Козлов С.С. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы). Руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2016 [Sergiev VP, Labzin YuV, Kozlov SS. Parasitic diseases of man (protozooses and helminthoses). Manual for medical workers. Saint Petersburg: Foliant, 2016 (In Russ.)].
2. Попов А.Ф., Баранова А.М., Токмалаев А.К., Кожевникова Г.М. Малярия: клиническая, лабораторная, эпидемиологическая диагностика и лечение. М.: МИА, 2019 [Popov AF, Baranova AM, Tokmalaev AK, Kozhevnikova GM. Malaria: clinical, laboratory, epidemiological diagnosis and treatment. Moscow: MIA, 2019 (In Russ.)].
3. Askling HH, Bruneel F, Burchard G, et al. Management of imported malaria in Europe. *Malaria J.* 2012;11:328-39. <http://www.malariajournal.com/content/pdf/1475-2875-11-328>
4. Malaria in the WHO European Region. On the road to elimination 2000–2015. Summary. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/vector-borne-and-parasitic-diseases/publications/2018/malaria-in-the-who-european-region.-on-the-road-to-elimination-20002015.-summary-2018>
5. Профилактика паразитарных болезней в Российской Федерации. Санитарно-эпидемиологические Правила и Нормативы 3.2.3215-14 М [Prophylaxis of parasitic diseases in Russian Federation. Sanitary-epidemiological Rules and Normative 3/2/3215-14 M (In Russ.)].
6. D'Ortenzio E, Godinneau N, Fontanet A, et al. *Plasmodium falciparum* infection in immigrants, Paris. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(2):323-6. doi: 10.3201/eid1402.061475
7. World Health Organization. Global Report on antimalarial drug efficacy and drug resistance 2000–2010. <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241500470/en/>
8. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 3rd ed. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549127>
9. Баранова А.М. Plasmodium knowlesi: распространенный и опасный для человека вид возбудителей малярии из Юго-Восточной Азии и островов Тихого океана. *Мед. паразитология и паразитар. болезни.* 2011;4:8-10 [Baranova AM. Plasmodium knowlesi: a dangerous species of malaria pathogen for travelers to Southeast Asia. *Med Parasitol Parasitic Dis.* 2011;4:8-10 (In Russ.)]
10. Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, et al. Artesunate versus Quinine for Treatment of Severe Falciparum Malaria: A Randomised Trial. *Lancet.* 2005;366:717-25. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67176-0
11. World Health Organization. International travel and health. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241580472>

Поступила 17.06.2020

Риски онкологической патологии при паразитозах в настоящее время

Х.Г. Омарова, Н.И. Алешина, Ж.Б. Понежева, А.В. Горелов, В.В. Малеев, В.Г. Акимкин

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

Проведен анализ опубликованных данных о взаимосвязи паразитарных заболеваний и онкопатологий. Современные знания об ассоциации паразитарных инфекций и онкогенеза выявили несколько канцерогенных механизмов, но выраженность связи между паразитами и формированием рака (кроме шистосомы, описторхиса и клонорхиса) должна быть подтверждена в будущих экспериментальных и популяционных исследованиях.

Ключевые слова: гельминтозы, онкология, паразиты.

Для цитирования: Омарова Х.Г., Алешина Н.И., Понежева Ж.Б. Риски онкологической патологии при паразитозах в настоящее время. Терапевтический архив. 2020; 92 (11): 82–85. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000710

Risks of oncologic pathology in parasitosis at the present time

Kh.G. Omarova, N.I. Aleshina, Zh.B. Ponezheva, A.V. Gorelov, V.V. Maleev, V.G. Akimkin

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

An analysis of published literature data on the relationship of parasitic diseases and oncogenesis is carried out. Current knowledge about the association of parasitic infections and cancer formation has revealed several carcinogenic mechanisms, but the severity of the relationship between parasites and cancer formation (except for schistosome, opisthorchis and clonorchis) should be confirmed in future experimental and population studies.

Keywords: helminthiasis, oncology, parasites.

For citation: Omarova Kh.G., Aleshina N.I., Ponezheva Zh.B., et al. Risks of oncologic pathology in parasitosis at the present time. Therapeutic Archive. 2020; 92 (11): 82–85. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000710

HTLV-1 – человеческий Т-клеточный лимфотропный вирус типа 1

Актуальность проблемы паразитарных заболеваний связана с их широкой распространенностью, многообразием негативных воздействий на организм человека, выраженным полиморфизмом клинических проявлений и длительным бессимптомным течением. По данным разных авторов, число видов гельминтов, способных инвазировать человека, составляет от 270 до 384 [1, 2]. Они относятся к трем типам: плоские черви (*Plathelminthes*), круглые черви (*Nemathelminthes*) и кольчатые черви (*Annelida*). Около 70 их видов имеют широкое распространение. Гельминтозами охвачены тропические и субтропические страны Азии, Африки и Америки. В странах СНГ около 30 видов гельминтов имеют обширный ареал в отдельных регионах или распространены повсеместно. На территории России всего встречается 70 видов гельминтов, из них наиболее часто – 20. Ежегодно регистрируется около 2 млн больных различными паразитозами, и 70% из них – дети [2–4].

По данным многих авторов, более 40 видов паразитов канцерогенны для человека и животных. Еще в начале XX в. указывалось на значение шистосом в возникновении раковых опухолей печени и мочевого пузыря у людей. Есть сообщения о развитии рака печени на фоне эхинококкоза и опухолей центральной нервной системы при токсоплазмозе. Для некоторых гельминтов разрастание тканей хозяина – обязательное условие их паразитирования. В патологический процесс вовлекаются практически все органы и системы. Паразиты выделяют токсины, которые являются сильными ядами. При всасывании в кровь токсины распространяются и поражают нервные и мышечные ткани. Установлено, что для опухолевых процессов характерно участие

полипептидных факторов, и в ходе исследований выделен ростомодулирующий фактор в сыворотке крови больных, зараженных гельминтами. В связи с тем, что увеличивается заболеваемость в популяции, расширяется ареал гельминтов, все более актуальной становится проблема канцерогенности паразитов [3].

В настоящее время три многоклеточных паразита, трематоды *Schistosoma haematobium*, *Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis*, признаны Международным агентством по исследованию рака IARC канцерогенами группы 1, способствующими развитию таких злокачественных новообразований, как плоскоклеточный рак мочевого пузыря, холангиокарцинома и гепатоцеллюлярная карцинома соответственно [5, 6]. Во многих эндемичных регионах эти гельминты признаны ответственными в онкогенезе.

Как же эти инфекции могут вызывать рак и почему канцерогенно заражение только несколькими видами гельминтов? Большинство исследований подчеркивает, что хроническое воспаление является общим путем возникновения и развития рака [7, 8]. В ходе работ детализирован канцерогенный процесс при формировании холангиокарциномы и плоскоклеточного рака. Многие авторы подчеркивают активацию онкогенов, инактивацию супрессорных генов и соматические мутации как ключевые факторы в инициации и развитии онкопатологии.

Однако ряд авторов указывают на то, что повышенный риск развития рака связан с увеличением числа и других паразитов: *Echinococcus*, *Strongyloides*, *Fasciola*, *Heterakis*, *Platynosomum* и *Trichuris* [9], – которые в целом недооценены из-за бессимптомного, субклинического характера

этих инфекций, широкого распространения среди сообществ, где уровень медицинского обслуживания недостаточен. Коинфекция несколькими паразитами распространена в дикой природе и является нормой. Вирусы, бактерии, археи и эукариотические паразиты совместно обитали в течение сотен миллионов лет и могут взаимодействовать либо напрямую, когда они живут в одной и той же ткани хозяина, либо косвенно посредством модуляции иммунной системы хозяина. Эти взаимодействия могут влиять на развитие и прогрессирование опухоли.

Широко признанным примером является роль *Plasmodium falciparum* в качестве косвенного фактора риска развития лимфомы Беркитта, моноклонального рака В-клеток, для которого EBV-инфекция обычно считается существенной [10]. Недавние исследования выявили механизмы, с помощью которых *P. falciparum* способствует онкогенезу. Иммуносупрессия, вызванная *Plasmodium falciparum malaria*, приводит к увеличению EBV-инфицированных В-клеток в герминативном центре. При этом через ряд механизмов EBV спасает инфицированную клетку, ингибируя апоптоз, эффективно приводя к лимфоме Беркитта [11–13].

Сходным образом заражение *Strongyloides stercoralis*, распространенной паразитарной нематодой, ускоряет возникновение Т-клеточного лейкоза у носителей HTLV-1-инфекции (человеческий Т-клеточный лимфотропный вирус типа 1) [14]. *S. stercoralis* способствует пролиферативному размножению именно клеток, инфицированных HTLV-1, что и является причиной рака [15]. Заражение HTLV-1 приводит к подавлению иммунной реакции против гельминтов и способствует более высокой распространенности *S. stercoralis*-инфекции у лиц, инфицированных HTLV-1 [16]. Накапливаются доказательства того, что члены кишечного, орального и вагинального микробиомов могут инициировать или влиять на прогрессирование онкогенеза различными процессами, включая индукцию хронического воспалительного состояния или иммунного ответа, изменение динамики стволовых клеток, биосинтез токсических и генотоксических метаболитов, а также и влиять на метаболизм хозяина [17–19]. Многие паразиты значительно изменяют состав микробиома хозяина [20]. Таким образом, предполагается, что исход будет зависеть от состава микробиома индивидуума во время заражения, что и определит переход паразитоза в рак.

S. haematobium – возбудитель урогенитального шистосомоза. Этот трематодный паразит является эндемическим заболеванием в 76 странах Африки и Ближнего Востока, его можно найти и в Европе [21, 22]. Урогенитальный шистосомоз – основной фактор риска развития плоскоклеточного рака мочевого пузыря [23]. Ранее в исследованиях показано, что урогенитальный шистосомоз стимулирует бактериальную коинфекцию, и он связан с высокой концентрацией N-нитрозосоединений в моче, благоприятствующей

являющейся нитратредуцирующим бактериям, которые продуцируют канцерогенные нитрозамины. Более поздние исследования микробиома неинфицированных и инфицированных пациентов также выявили заметные различия [24, 25]. Кроме того, шистосомы могут напрямую взаимодействовать с бактериями: известно, например, что сальмонелла легко прикрепляется к целому ряду разных видов шистосом [26].

Заражение печени трематодой *O. viverrini* считается основной причиной рака, так как эта инфекция часто приводит к холангиокарциному (рак желчных протоков). Факторы, приводящие к развитию рака, еще четко не определены [27]. Предложена гипотеза о потенцирующем влиянии на онкогенную бактерию *Helicobacter pylori* и другие бактерии в билиарном дереве, что, возможно, вызывает злокачественную трансформацию холангиоцитов, [28] и действительно, *H. pylori* найдена в кишечнике *O. viverrini* [29], а так как коинфекция связана с более высокой экспрессией провоспалительных цитокинов и более тяжелой гепатобилиарной заболеваемостью, можно предположить, что бактерии способствуют ассоциированной с описторхозом холангиокарциному [30, 31]. Секвенирование прокариотических генов 16S из *O. viverrini* выявило присутствие различных бактерий, в том числе *Bordetella*, *Brochothrix*, *Burkholderia*, *Lemnospira*, *Pseudomonas*, *Serratia* и *Sphingomonas* [32], также роль других микробов и вирусов в заболевании не может быть исключена, учитывая способность *O. viverrini* переносить бактерии в желчные пути.

Для большинства паразитов присутствие микробов, находящихся в них или непосредственно с ними связанных, не исследовано, а если микробы и обнаружены, их вклад в онкогенез не оценивался. Так, вирусоподобные частицы обнаружены в *Trypanosoma cruzi* [33], вирус dsRNA выявлен в *Cryptosporidium*, причем вирусная нагрузка коррелировала с плодовитостью паразитов [34], *Heterakis gallinarum* является вектором патогенной бактерии *Histomonas meleagridis* [35], *Trichuris muris* содержит сложный бактериальный микробиом [36], *Schistosoma mansoni* может быть вектором HCV [37], а секвенирование генома *Fasciola hepatica* выявило присутствие эндобактерии *Neorickettsia* [38]. В свете этих примеров общий недостаток информации подчеркивает ценность комплексной характеристики вирусных и бактериальных сообществ, связанных с паразитами [39], а эпидемиологических исследований, в которых оценивается наличие паразитов, распространенность известных микробов и передача их хозяину, практически нет. Эти исследования позволили бы выявить предполагаемые паразитарные и микробные кофакторы онкогенеза.

Задача определения вклада паразитов и микробов в возникновение рака может показаться сложной, но выявление причинно-следственной связи возможно при комбинации экспериментальных и эпидемиологических исследований. Исследования роли микробов в раке, приписываемом паразитам, может способствовать выявлению кофакторов, способствующих развитию предраковых поражений и переходу от доброкачественного процесса к злокачественному раку [40].

Принимая во внимание, что ряд паразитов являются общепризнанными факторами риска для некоторых видов

Сведения об авторах:

Омарова Хадиджат Гаджиевна – к.м.н., науч. сотр. клинического отд. инфекционной патологии. ORCID: 0000-0002-9682-2230

Понезжева Жанна Бетовна – д.м.н., зав. клиническим отд. инфекционной патологии. ORCID: 0000-0002-6539-4878

Горелов Александр Васильевич – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., зам. дир. по научной работе. ORCID: 0000-0001-9257-0171

Малеев Виктор Васильевич – акад. РАН, д.м.н., проф., советник дир. по научной работе. ORCID: 0000-0001-5748-178X

Акимкин Василий Геннадьевич – акад. РАН, д.м.н., проф., дир. ORCID: 0000-0003-4228-9044

Контактная информация:

Алешина Нина Игоревна – к.м.н., ст. науч. сотр. клинического отд. инфекционной патологии. Тел.: +7(495)365-00-18; e-mail: nina_aleshina@list.ru; ORCID: 0000-0001-5599-1970

рака у хозяев млекопитающих, отмечается наличие ограниченной информации о способности паразитических организмов вызывать и противораковые эффекты. В последние годы появляется все больше доказательств того, что некоторые инфекционные агенты вызывают противоопухолевую активность [41]. Так, эксперименты *in vitro* показали, что некоторые паразиты, в том числе такие простейшие, как *T. cruzi* [42], *Toxoplasma gondii* [43], *Acanthamoeba castellanii* и гельминты *Echinococcus granulosus* [44] и *S. stercoralis*, проявляют противоопухолевую активность. Также существуют противоречивые сообщения в литературе, что *E. granulosus* способна снизить рост рака [45, 46]. В большом ретроспективном исследовании в Турции сообщалось о значительно более низкой распространенности рака у пациентов с болезнью гидатиды [47]. В то же время пилотное ретроспективное исследование, проведенное на Кипре, показало, что эхинококкоз может увеличить риск развития рака у пациентов [48]. S. Ferreira и соавт. [49] показали, что экстракты *Fasciola hepatica* вызывают гибель клеток рака яичника китайского хомячка, что позволяет авторам предположить наличие некоторых молекул в *F. hepatica*, которые могут иметь профилактическое или даже лечебное противораковое действие [50].

Заключение

Несмотря на развитие современной науки, вопросы эпидемиологии, специфические особенности клинической картины и лабораторной диагностики, дифференциальной диагностики и терапии паразитозов сохраняют свою значимость, а отсутствие верификации их различных форм и эффективного скрининга затрудняет лечебно-профилактические мероприятия.

При диагностике паразитарных инфекций возникают серьезные трудности, обусловленные сходством клинической симптоматики с системными, аллергологическими, ревматологическими, онкологическими и онкогематологическими заболеваниями. Современные знания об ассоциации паразитарных инфекций и образования рака выявили несколько канцерогенных механизмов, но выраженность связи между паразитами и формированием рака должна быть подтверждена в будущих экспериментальных и популяционных исследованиях. Понимание того, как паразиты способствуют или препятствуют развитию онкопатологии у людей, поможет разработать новые стратегии борьбы с паразитарными инвазиями и, возможно, найти высокоэффективные способы воздействия на онкогенез.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гельминтные инфекции, передаваемые через почву. Информационный бюллетень ВОЗ №366, май 2014 г. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2014. [Soil-borne helminth infections. Information WHO Bulletin No. 366, May 2014 Geneva: World Health Organization, 2014 (In Russ.)]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs366/ru/>.
2. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы). Руководство для врачей. Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. 3-е изд. СПб.: Фолиант, 2016 [Human parasitic diseases (protozoan and helminthiasis). A guide for doctors. Ed. VP Sergiev, YuV Lobzin, SS. Kozlov. 3rd ed. Saint Petersburg, Foliant; 2016 (In Russ.)].
3. Рамочная программа контроля и профилактики геогельминтозов в Европейском регионе ВОЗ, 2016–2020 гг. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2016 [Framework for the Control and Prevention of Geohelminthiasis in the WHO European Region 2016–2020. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2016. (In Russ.)]. uro.who.int/ru/publications/abstracts/framework-for-control-and-prevention-of-soil-transmitted-helminthiasis-in-the-who-european-region-20162020-2016
4. Плиева А.М., Айсханов С.К. Паразиты – как возможная основа развития онкологических заболеваний. *Теория и практика паразитарных болезней животных*. 2011;12 [Plieva AM, Ajsharov SK. Parazity – kak vozmozhnaya osnova razvitiya onkologicheskikh zaboolevaniy. *Teoriya i praktika parazitarnykh boleznej zhivotnykh*. 2011;12 (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/parazity-kak-vozmozhnaya-osnova-razvitiya-onkologicheskikh-zaboolevaniy>
5. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13(6):607–15. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7
6. Рабочая группа МАИР по оценке канцерогенных рисков для людей. Биологические агенты. Обзор человеческих канцерогенов. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012;100(Pt B):1–441 [Rabochaja gruppa MAIR po ocenke kancerogennykh riskov dlja ljudej. Biologicheskie agenty. Obzor chelovecheskih kancerogenov. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012;100(Pt B):1–441 (In Russ.)].
7. Fried B, Reddy A, Mayer D. Helminths in human carcinogenesis. *Cancer Lett*. 2011;305(2):239–49. doi: 10.1016/j.canlet.2010.07.008
8. Vennervald BJ, Polman K. Helminths and malignancy. *Parasite Immunol*. 2009;31(11):686–96. doi: 10.1111/j.1365-3024.2009.01163.x
9. Machicado C, Marcos LA. Carcinogenesis associated with parasites other than Schistosoma, Opisthorchis and Clonorchis: A systematic review. *Inter J Cancer*. 2016;138(12):2915–21. doi: 10.1002/ijc.30028
10. Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, et al. Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 2012;379(9822):1234–44. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61177-X
11. Thorley-Lawson D, Deitsch KW, Duca KA, Torgbor C. The Link between Plasmodium falciparum Malaria and Endemic Burkitt's Lymphoma-New Insight into a 50-Year-Old Enigma. *PLoS Pathog*. 2016;12(1):e1005331-e. doi: 10.1371/journal.ppat.1005331
12. Robbiani DF, Deroubaix S, Feldhahn N, et al. Plasmodium Infection Promotes Genomic Instability and AID-Dependent B Cell Lymphoma. *Cell*. 2015;162(4):27–37. doi: 10.1016/j.cell.2015.07.019
13. Torgbor C, Awuah P, Deitsch K, et al. A Multifactorial Role for P. falciparum Malaria in Endemic Burkitt's Lymphoma Pathogenesis. *PLoS Pathog*. 2014;10(5):e1004170. doi: 10.1371/journal.ppat.1004170
14. Montes M, Sawhney C, Barros N. Strongyloides stercoralis: there but not seen. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23(5):500–4. doi: 10.1097/QCO.0b013e32833df718
15. Gabet A-S, Mortreux F, Talarmin A, et al. High circulating proviral load with oligoclonal expansion of HTLV-1 bearing T cells in HTLV-1 carriers with strongyloidiasis. *Oncogene*. 2000;19:4954. doi: 10.1038/sj.onc.1203870
16. Carvalho EM, Da Fonseca Porto A. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and Strongyloides stercoralis. *Par Immunol*. 2004;26(11–12):487–97. doi: 10.1111/j.0141-9838.2004.00726.x
17. Fulbright LE, Ellermann M, Arthur JC. The microbiome and the hallmarks of cancer. *PLoS Pathog*. 2017;13(9):e1006480. doi: 10.1371/journal.ppat
18. Champer M, Wong A, Champer J, et al. The role of the vaginal microbiome in gynaecological cancer. *BJOG: Inter J Obstet Gynaecol*. 2018;125(3):309–15. doi: 10.1111/1471-0528.14631
19. Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science (New York, NY)*. 2015;348(6230):80–6. doi: 10.1126/science.aaa4972
20. Leung JM, Graham AL, Knowles SCL. Parasite-Microbiota Interactions With the Vertebrate Gut: Synthesis Through an Ecological Lens. *Front Microbiol*. 2018;9:843. doi: 10.3389/fmicb.2018.00843

21. Berry A, Moné H, Iriart X, et al. Schistosomiasis haematobium, Corsica, France. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(9):1595-7. doi: 10.3201/eid2009.140928
22. Engels D, Chitsulo L, Montresor A, Savioli L. The global epidemiological situation of schistosomiasis and new approaches to control and research. *Acta Tropica.* 2002;82(2):139-46. doi: 10.1016/s0001-706x(02)00045-1
23. IARC. Biological agents. Volume 100B. A review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2012;100(Pt B):1-441.
24. Adebayo AS, Survayanshi M, Bhute S, et al. The microbiome in urogenital schistosomiasis and induced bladder pathologies. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(8):e0005826. doi: 10.1371/journal.pntd.0005826
25. Ajibola O, Rowan AD, Ogedengbe CO, et al. Urogenital schistosomiasis is associated with signatures of microbiome dysbiosis in Nigerian adolescents. *Sci Rep.* 2019;9(1):829. doi: 10.1038/s41598-018-36709-1
26. Hsiao A, Toy T, Seo HJ, Marks F. Interaction between Salmonella and Schistosomiasis: A Review. *PLoS Pathog.* 2016;12(12):e1005928. doi: 10.1371/journal.ppat.1005928
27. Van Tong H, Brindley PJ, Meyer CG, Velavan TP. Par Infect Carcinogen Hum Malign. *EBioMedicine.* 2016;15:12-23. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.11.034
28. Chng KR, Chan SH, Ng AHQ, et al. Tissue microbiome profiling identifies an enrichment of specific enteric bacteria In Opisthorchis viverrini associated cholangiocarcinoma. *EBioMedicine.* 2016 Jun;8:195-202. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.04.034
29. Deenonpoe R, Chomvarin C, Paironkul C, et al. The carcinogenic liver fluke Opisthorchis viverrini is a reservoir for species of Helicobacter. *APJCP.* 2015;16(5):1751-8. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.5.1751
30. Dangtakot R, Pinlaor S, Itthitetrakool U, et al. Coinfection with Helicobacter pylori and Opisthorchis viverrini Enhances the Severity of Hepatobiliary Abnormalities in Hamsters. *Infect Immun.* 2017;85(4):e00009-17. doi: 10.1128/IAI.00009-17
31. Deenonpoe R, Mairiang E, Mairiang P, et al. Elevated prevalence of Helicobacter species and virulence factors in opisthorchiasis and associated hepatobiliary disease. *Sci Rep.* 2017;7:42744. doi: 10.1038/srep42744
32. Plieskatt JL, Deenonpoe R, Mulvenna JP, et al. Infection with the carcinogenic liver fluke Opisthorchis viverrini modifies intestinal and biliary microbiome. *FASEB J.* 2013;27(11):4572-84. doi: 10.1096/fj.13-232751
33. Fernández-Presas AM, Padilla-Noriega L, Becker I, et al. Enveloped and non-enveloped viral-like particles in Trypanosoma cruzi epimastigotes. *Rev Inst Med Trop.* 2017;59:e46-e. doi: 10.1590/S1678-9946201759046
34. Nibert ML, Woods KM, Upton SJ, Ghabrial SA. Cryspovirus: a new genus of protozoan viruses in the family Partitiviridae. *Arch Virol.* 2009;154(12):1959-65. doi: 10.1007/s00705-009-0513-7
35. Springer WT, Johnson J, Reid WM. Transmission of histomoniasis with male Heterakis gallinarum (Nematoda). *Parasitol.* 2009;59(2):401-5. doi: 10.1017/S0031182000082378
36. White EC, Houlden A, Bancroft AJ, et al. Manipulation of host and parasite microbiotas: Survival strategies during chronic nematode infection. *Sci Adv.* 2018;4(3):eaap7399. doi: 10.1126/sciadv.aap7399
37. Abou-Zied A, El-Beltagy T, Tantawy H, et al. Studies on the genomic association between schistosomiasis and hepatitis C virus infection. *Clin Cancer Invest J.* 2015;4(3):318-22. doi: 10.4103/2278-0513.151937
38. McNulty SN, Tort JF, Rinaldi G, et al. Genomes of Fasciola hepatica from the Americas Reveal Colonization with Neorickettsia Endobacteria Related to the Agents of Potomac Horse and Human Sennetsu Fevers. *PLoS Genet.* 2017;13(1):e1006537-e. doi: 10.1371/journal.pgen.1006537
39. Dheilly NM, Bolnick D, Bordenstein SR, et al. Parasite Microbiome Project: Systematic investigation of microbiome dynamics within and across parasite-host interactions. *mSystems.* 2017;2(4).
40. Dheilly NM, Ewald PW, Brindley PJ, et al. Parasite-microbe-host interactions and cancer risk. *PLoS Pathog.* 2019 Aug 15;15(8):e1007912. doi: 10.1371/journal.ppat.1007912
41. Oikonomopoulou K, Brinc D, Kyriacou K, Diamandis EP. Infection and cancer: reevaluation of the hygiene hypothesis. *Clin Cancer Res.* 2013;19(11):2834-41. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3661
42. Atayde VD, Jasiulionis MG, Cortez M, Yoshida N. A recombinant protein based on Trypanosoma cruzi surface molecule gp82 induces apoptotic cell death in melanoma cells. *Melanoma Res.* 2008;18(3):172-83. doi: 10.1097/CMR.0b013e3282fecaab
43. Shirzad H, Khorami S, Soozangar N, et al. Toxoplasma gondii but not Leishmania major or Trichomonas vaginalis decreases cell proliferation and increases cell death on fibrosarcoma cancer cells in culture medium. *WJV.* 2012;2(2):105. doi: 10.4236/wjv.2012.22014
44. Yousofi Darani H, Soozangar N, Khorami S, et al. Hydatid cyst protoscolices induce cell death in WEHI-164 fibrosarcoma cells and inhibit the proliferation of baby hamster kidney fibroblasts in vitro. *J Parasitol Res.* 2012;2012:304183. doi: 10.1155/2012/304183
45. Akgul H, Tez M, Unal AE, et al. Echinococcus against cancer: why not? *Cancer.* 2003;98(9):1999-2000. doi: 10.1002/cncr.11752
46. Tez S, Tez M. Echinococcus and cancer: unsolved mystery. *Parasite Immunol.* 2015;37(8):426. doi: 10.1111/pim.12201
47. Turhan N, Esendagli G, Ozkayar O, et al. Co-existence of Echinococcus granulosus infection and cancer metastasis in the liver correlates with reduced Th1 immune responses. *Parasite Immunol.* 2015;37(1):16-22. doi: 10.1111/pim.12152
48. Oikonomopoulou K, Yu H, Wang Z, et al. Association between Echinococcus granulosus infection and cancer risk – a pilot study in Cyprus. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(12):1955-61. doi: 10.1515/cclm-2016-0125
49. Ferreira S, Fernandes R, Botelho MC. Fasciola hepatica extract induces cell death of mammalian cells. *Antiinfect Agents.* 2018;16:144-6. doi: 10.2174/1570180815666180531102555
50. Fernandes R, Alves H, Botelho MC. The cancer hygiene hypothesis: from theory to therapeutic helminths. *Curr Cancer Ther Rev.* 2019. doi: 10.2174/1573394714666181003143717

Поступила 14.04.2020

Клинические формы, диагностика и лечение инфекции, вызванной *Blastocystis species*

В.В. Малеев², А.К. Токмалаев¹, Г.М. Кожевникова¹, Н.А. Цветкова³, Н.А. Половинкина¹, В.П. Голуб¹, М.С. Максимова⁴, И.В. Барышева¹, В.В. Коннов¹, Т.В. Харламова¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Приведены материалы по клиническим наблюдениям, свидетельствующим о том, что инфекция, вызванная *Blastocystis* spp., может протекать не только со слабо выраженной диареей и/или дизентериеподобным синдромом, но и с развитием тяжелого язвенно-некротического поражения кишечника. Между тем не следует преувеличивать патогенные свойства бластоцист, так как большинство инфицированных остаются бессимптомными носителями или переносят инфекцию с незначительными нарушениями функции кишечника.

Ключевые слова: инфекция, вызванная *Blastocystis* spp., диарея, язвенно-некротическое поражение кишечника, перфоративный колит, диагностика, лечение.

Для цитирования: Токмалаев А.К., Малеев В.В., Кожевникова Г.М. и др. Клинические формы, диагностика и лечение инфекции, вызванной *Blastocystis species*. Терапевтический архив. 2020; 92 (11): 86–90. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000816

Current view on *Blastocystis species*: clinical forms, diagnosis and treatment

V.V. Maleev², A.K. Tokmalaev¹, G.M. Kozhevnikova¹, N.A. Tsvetkova³, N.A. Polovinkina¹, V.P. Golub¹, M.S. Maksimova⁴, I.V. Barysheva¹, V.V. Konnov¹, T.V. Kharlamova¹

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

³Infectious Diseases Clinical Hospital №2, Moscow, Russia;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia.

The symptomatic form of *Blastocystis* spp. infection not only with mild diarrhea or dysentery-like syndrome, but also with the development of severe ulcerative necrotic lesions of the intestine. Meanwhile, the pathogenicity of these microorganisms should not be exaggerated, due to majority asymptomatic cases or infection transmission with minor impaired bowel function.

Keywords: *Blastocystis* spp., diarrhea, ulcerative necrotic lesions of the intestine, perforation, diagnosis and treatment.

For citation: Tokmalaev A.K., Maleev V.V., Kozhevnikova G.M., et al. Current view on *Blastocystis species*: clinical forms, diagnosis and treatment. Therapeutic Archive. 2020; 92 (11): 86–90. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000816

КДЛ – клинико-диагностическая лаборатория
СРК – синдром раздраженного кишечника

СТ – субтип
ХВГС – хронический вирусный гепатит С

Проблема кишечных паразитарных заболеваний человека остается весьма актуальной в связи с их широким распространением и определенными сложностями диагностики. Наряду с известными классическими патогенными простейшими кишечника – *Lambia intestinalis* и *Entamoeba histolytica* – относительно недавно установлена заметная роль в патологии человека ряда других микроорганизмов этой группы – *Blastocystis* spp., *Cryptosporidium* spp., *Cyclospora* spp., при которых манифестное течение инфекции стали регистрировать чаще на фоне увеличения числа иммунокомпromетированных людей в популяции. В последние годы значительно возрос интерес к протозойной инфекции, обусловленной паразитированием у человека *Blastocystis* spp. С использованием молекулярных методов на сегодняшний день идентифицированы 17 различных субтипов (СТ) бластоцист, 9 из которых (СТ 1–9) обнаруживают как у людей, так и у животных (у людей чаще всего находят СТ 1 и 3), тогда как остальные СТ встречаются только у животных [1, 2].

Общепринятыми считаются 4 морфологических варианта: вакуолярная, гранулярная, амeboидная форма, а также форма цисты. Кроме того, в литературе можно найти указание на выделение и других морфологических типов: авакуолярный, мультивакуолярный, шизонтный и переходный. Подобное разделение основано на различиях в размерах, форме и особенностях внутриклеточного строения.

Создание представлений об истинной распространенности инфекции *Blastocystis* spp. в настоящий момент невозможно вследствие отсутствия методов лабораторной диагностики паразита, поддающихся стандартизации, по причине их морфологического многообразия. Особенности эпидемического процесса все-таки можно оценить по результатам исследований, полученным из клинико-диагностической лаборатории (КДЛ). Однако из-за специфики сбора клинического материала, сложности проводимых методик исследования полученные результаты могут быть недостоверными. На это также влияет уровень профессиональной подготовки

врача клинической лаборатории. По официальным данным, простейшие *Blastocystis* spp. встречаются примерно у 1 млрд людей (до 10% населения развитых стран; до 80% населения развивающихся стран) [3].

Основной механизм передачи инфекции – фекально-оральный, что объясняет высокую распространенность на территориях, где отсутствуют санитарная инфраструктура, качественная питьевая вода и канализация. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ, 2008 г.) включила инфекцию *Blastocystis* spp. в свою программу санитарии водоснабжения для борьбы с тропическими болезнями [4]. На территории Российской Федерации отдельной регистрации инфекции, связанной с *Blastocystis* spp., в настоящий момент не проводится. Эта инфекция входит в группу «другие протозойные болезни», которых в 2017 г. на территории страны зарегистрировано всего 2230 случаев [5].

Вопрос о наличии или отсутствии патогенного потенциала у бластоцист остается открытым до сих пор. Затруднения для углубленного изучения этого вопроса связаны с отсутствием адекватной экспериментальной модели на животных. Исследования на моделях грызунов и свиней, зараженных естественным путем, показали, что паразит локализуется в просвете и на поверхности слизистой оболочки толстой кишки – в основном в слепой кишке [6, 7]. Такая же колонизация наблюдается у человека, однако у людей *Blastocystis* spp. обнаружены в язвах слизистой оболочки толстой кишки и в воспаленном аппендиксе при отсутствии других причин [8, 9]. Экспериментальная модель *in vitro*, разработанная для исследования взаимодействия бластоцист с эпителиальными клетками разных линий, показала, что паразит может оказывать иммуномодулирующее действие, включая деградацию иммуноглобулина А, ингибирование индуцируемой NO-синтазы, активацию провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 β , 6, фактора некроза опухоли α в эпителиальных клетках кишечника [10]. По данным отечественных и зарубежных исследователей, различные формы бластоцист могут обнаруживаться у иммунокомпетентных людей без клинических проявлений, у лиц с кишеч-

ными расстройствами, пациентов с дисбиотическими и/или аллергическими проявлениями. Известно, что часто бластоцисты в организме человека ведут себя как комменсалы, но при определенных условиях, пока еще недостаточно изученных, вызывают манифестную инфекцию. Чаше клинические проявления включают: боли в животе, метеоризм, тошноту, рвоту, диарею (с кровью) и эозинофилию [11–16].

Показано, что у людей с синдромом раздраженного кишечника (СРК) в 73% случаев обнаруживают инфицирование бластоцистами. Это дает основание предположить роль паразита в патогенезе СРК [14, 17], но допускается и обратная ситуация: изменения, вызванные СРК, могут создавать благоприятные условия для колонизации паразита в желудочно-кишечном тракте человека [18–20].

В настоящее время увеличилась частота обнаружения *Blastocystis* spp. у пациентов с острыми кишечными инфекциями (диарейный синдром), находящихся в инфекционных стационарах, где исследования на наличие или отсутствие микроорганизма проводят чаще, чем в других профильных отделениях лечебно-профилактических учреждений.

Исследования, проведенные нами в условиях поликлиники, показали, что инфекция, вызванная *Blastocystis* spp., выявлена у 19% обследованных пациентов. Клинические проявления инфекционного процесса: абдоминальные боли – в 88% случаев, диарейный синдром – в 23%, в 32% – запоры, в 13% – рвота; 11% пациентов отмечали слабость и повышенную утомляемость, единичные случаи сопровождалась экзантемой [11]. Отмечается корреляционная взаимосвязь степени дисбиотических изменений с наличием фоновой патологии гепатобилиарной системы. Выраженные нарушения, в частности, отмечаются у больных циррозом печени в исходе длительного течения хронического гепатита С [21]. Наличие хронического гепатита В также является фактором риска выделения бластоцист. Это дает основание предполагать, что патология гепатобилиарной системы способствует колонизации этих простейших в кишечнике человека [22].

Цель работы – анализ клинических наблюдений за больными с инфекцией, вызванной *Blastocystis* spp., проходивших обследование и лечение в условиях инфекционного стационара с основными клиническими диагнозами: бактериальное пищевое отравление, кишечная инфекция неясной этиологии, сальмонеллез, шигеллез, амебиаз и хронический гепатит (В и С) – с учетом современных данных научной литературы.

Клинические наблюдения

Под нашим наблюдением находился пациент с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), потребитель инъекционных наркотиков в анамнезе, прошедший курс лечения пегилированным интерфероном и рибавирином, у него развился гастроэнтероколитический синдром с преобладанием явлений гемоколита. Нарушение функции желудочно-кишечного тракта с таким симптомокомплексом для ХВГС не является характерным, побочное действие лекарственных средств, применявшихся для специфической терапии ХВГС, также исключалось. В связи с наличием слизи и крови в испражнениях проведено бактериологическое и микроскопическое исследование фекалий на выявление возбудителей

Сведения об авторах:

Малеев Виктор Васильевич – акад. РАН, д.м.н., проф., советник дир. по научной работе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». ORCID: 0000-0001-5748-178X

Токмалаев Анатолий Карпович – д.м.н., проф. каф. инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0001-7046-0799

Кожеевникова Галина Михайловна – д.м.н., проф., зав. каф. инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0003-2758-9313

Цветкова Наталья Александровна – зам. глав. врача по лечебной работе ГБУЗ ИКБ №2

Половинкина Надежда Александровна – к.м.н., доц., доц. каф. инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0003-3917-9546

Голуб Вениамин Петрович – к.м.н., доц., доц. каф. инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-7725-6368

Максимова Мария Сергеевна – мл. науч. сотр. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-9182-5184

Барышева Ирина Владимировна – ст. преподаватель каф. инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-3543-9086

Харламова Татьяна Владимировна – к.м.н., ассистент каф. инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0003-4261-3000

Контактная информация:

Коннов Владислав Владиславович – ассистент каф. инфекционных болезней ФГАОУ ВО РУДН. Тел.: +7(926)148-18-68; e-mail: konnov-vv@rudn.ru; ORCID: 0000-0002-4978-4139

бактериальной и протозойной групп. В результате исследования возбудители ротавирусной инфекции, а также *Shigella* spp., *Salmonella* spp. исключены, однако при микроскопическом исследовании обнаружена вегетативная форма *E. histolytica*. Для эрадикации простейших больному проведен 10-дневный курс с использованием препарата метронидазол. На фоне терапии состояние больного улучшилось, купировался диарейный синдром, уменьшились абдоминальные боли. При повторном исследовании кала присутствие простейших не выявлено. Окончательной верификации диагноза препятствовало отсутствие эпидемиологических предпосылок для заражения амебиазом. Копрологический материал отправлен для исследования в специализированную лабораторию Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского (ИМПТ и ТЗ им. Е.И. Марциновского) ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). В исследуемом материале среди клеток воспаления (лейкоциты, макрофаги) выявлены *Blastocystis* spp. в различных морфологических формах, включая амебоидные и вакуолярные. Таким образом, в данном наблюдении состояние пациента расценено как бластоцистоз, развившийся на фоне иммунодефицита, обусловленного ХВГС. Это сочетается с положением о том, что развивающиеся в кишечнике изменения на фоне хронических заболеваний печени способствуют колонизации *Blastocystis* spp. и, в совокупности с особенностями микробиоценоза кишечника, влияют на исход инфекционного процесса [23]. Следует отметить сопутствующие и фоновые заболевания, наблюдавшиеся у наших пациентов, выявляемые при поступлении и дальнейшем полном обследовании: хронический гастрит и гастроэнтерит, энтероколит, ассоциированный с применением антибиотикотерапии, внебольничная пневмония, инфекция мочевыводящих путей, онкопроцесс в желудочно-кишечном тракте.

Исследования на животных показали, что инвазия данных простейших вызывает снижение активности, нарушает аппетит, усиливает жажду, провоцирует метеоризм, диарею, изменяет цвет кала и приводит к появлению в стуле слизи и крови. При гистологическом исследовании препаратов стенки кишки определяются резко выраженные гиперемия и отечность слизистой оболочки, разрыхление стромы с обильной инфильтрацией лимфоидными клетками, расширение и полнокровие сосудов, стаз и диапедез эритроцитов. Выявляются также дистрофические изменения эпителия, его слущивание, местами на большом протяжении участка кишки, определяются очаги некроза в глубоких слоях стенки. В фекалиях выделяются в основном вакуолярные и гранулярные морфологические формы простейших, реже амебоидные морфотипы клеток [24].

Под нашим наблюдением находилась пациентка с бластоцистозом с тяжелыми поражениями кишечника, осложнившегося развитием разлитого перитонита. Больная находилась на обследовании и лечении в инфекционном стационаре г. Москвы. При поступлении основные жалобы – боль в животе, жидкий стул с примесью крови и слизи, вздутие живота. При сборе эпидемиологического анамнеза пациентка сообщила, что регулярно в туристических целях посещает страны с тропическим и субтропическим климатом. Непосредственно перед возникновением вышеописанных симптомов около 2 мес проживала в Индии.

В приемном отделении больная осмотрена хирургом, в результате проведенных инструментальных исследований заподозрен межпеченьный абсцесс в брюшной полости (над лоном и в правой подвздошной области). С учетом получен-

ных данных пациентка экстренно оперирована. Хирургом в процессе проведения операции выявлены язвенно-некротические изменения стенки слепой и восходящей ободочной кишки. Проведена правосторонняя гемиколэктомия.

При патоморфологическом исследовании удаленных участков кишечника обнаружены микроорганизмы, напоминающие *E. histolytica*. С целью верификации возбудителя гистологические препараты направлены на консультацию в ИМПТ и ТЗ им. Е.И. Марциновского, где обнаружены простейшие *Blastocystis* spp. с преобладанием мультивакуолярных и амебоидных форм. Данных за амебиаз не получено.

Послеоперационный период протекал тяжело, в связи с развитием у больной повторной перфорации кишечника, потребовавшей релапаротомии. Пациентке проводилась комплексная терапия, включающая комбинацию антибиотиков различных групп с метронидазолом, и экстракорпоральная детоксикация. Несмотря на проводимое лечение, у больной отмечалось нарастание полиорганной недостаточности, что в итоге привело к летальному исходу.

Патологоанатомическое исследование подтвердило наличие у больной инфекции, вызванной *Blastocystis* spp. с поражением толстой кишки, осложнившееся множественными перфорациями различных ее отделов.

Представленное клиническое наблюдение является доказательством высокого патогенного потенциала бластоцист. Клиническая манифестация данной паразитарной инфекции и тяжесть ее течения во многом зависят от состояния иммунной и пищеварительной системы организма хозяина. Но, по данным литературы, не следует преувеличивать патогенные свойства данного микроорганизма, так как большинство инфицированных являются бессимптомными носителями или имеют проявления диарейного синдрома разной степени выраженности и длительности. Это согласуется и с нашими наблюдениями. Так, диарейный синдром и другие проявления болезни купировались после проведения стандартной регидратационной и дезинтоксикационной терапии. В свою очередь, проведение специфической этиотропной терапии (метронидазол) требовалось только у больных с отягощенным соматическим фоном.

Диагностика инфекции, вызванной *Blastocystis* spp.

В практике КДЛ для лабораторной идентификации *Blastocystis* spp. применяют как рутинные микроскопические методы, так и современные иммунологические и молекулярно-генетические. Дифференциальная диагностика *Blastocystis* spp. осложняется их способностью к полиморфизму, а также генетическим разнообразием СТ. Наличие патогенных и непатогенных СТ *Blastocystis* spp. с полиморфными свойствами при отсутствии стандартизованных методов диагностики приводит к ошибочной интерпретации лабораторных и клинических данных и также дает заниженные данные инфицированности населения.

В настоящее время для диагностики паразитозов в России широко используют методы обогащения (концентрации) путем осаждения или флотации. Это формалин-эфирное осаждение и мини-концентраторы Parasep [25]. В КДЛ ИМПТ и ТЗ им. Е.И. Марциновского с 2000 г. применяется разработанная сотрудниками института модификация формалин-эфирного метода.

Дополнением к рутинным методам идентификации бластоцист является посев нефиксированного биоматериала на питательные среды и/или получение «быстрой культуры» *in vitro*. Для культуральной диагностики микроорганизмов

используются среды Jones's, Boeck and Drbohlav's, в России применялась двухфазная питательная среда с коагулированным яичным белком и сывороткой (автор Л.М. Белова) [26, 27]. Культуральный метод более подходит для использования в научных целях, практическое его применение требует материальных и временных затрат, исследования должен проводить специально подготовленный персонал.

В современной диагностике инфекций широко применяются молекулярно-генетические методы, но стоит отметить, что их эффективность во многом зависит от выбора специфических праймеров. На сегодняшний день в литературе описано огромное количество различных комбинаций праймеров для генетического типирования *Blastocystis*. Этот метод исключает перекрестные реакции с *Ruminococcus hansenii*, *Anarococcus hydrogenalis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Fusobacterium prausnitzii*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus acidophilus*, специфичность достигает 100% [28–31].

За рубежом широко используют иммунологический (CoproELISA *Blastocystis*; Savion, Israel) и иммунофлуоресцентный (Blasto-Fluor – Antibodies Inc., Davis, California) методы [32, 33]. В России в ИМПТ и ТЗ им. Е.И. Марциновского [11] впервые провели апробацию метода CoproELISA *Blastocystis*. В результате работы установили чувствительность – 71%, специфичность – 91,4%, а точность – 83%. Хорошие показатели теста позволяют использовать его для дифференциальной диагностики между бластоцистами и представителями рода *Entamoeba*.

В результате совершенствования методов идентификации бластоцист в биологическом материале разработана сочетанно-интегрированная система анализа верификации *Blastocystis* spp. [11]. Внедрение в практику и широкая доступность современных технологий остаются одними из важных задач практической медицины для своевременной и достоверной лабораторной идентификации *Blastocystis* spp.

Лечение инфекции, вызванной *Blastocystis* spp.

В настоящее время нет единого мнения о наиболее эффективных лекарственных средствах для лечения данной инфекции [34]. Апробированы разнообразные препараты, применяемые для лечения бактериальных и протозойных инфекций: нитазоксанид, тинидазол, орнидазол, секнидазол, кетоконазол, пентамидин, хинин, йодохинол, эметин, паромомицин и сульфаметоксазол-триметоприм, но чаще всего применяли метронидазол, с показателями эффективности от 33 до 100%. Имеются отдельные сообщения о большей эффективности паромомицина по сравнению с метронидазолом [35–38].

На сегодняшний день метронидазол считается препаратом выбора при лечении манифестной инфекции, вызванной бластоцистами [35]. Препарат назначают взрослым в течение 10 дней, 3 раза в день, в дозах от 250 до 750 мг или 1,5 г/сут [39]. Метронидазол не всегда приводит к полной элиминации паразита, в некоторых случаях он недостаточно эффективен, даже в более высоких дозах [40, 41]. Имеются данные о низкой эффективности этого препарата при инфекции бластоцистами, вызванной некоторыми СТ – СТ 1, СТ 3–5 [42]. В нашем наблюдении, в частности у больной с тяжелым течением инфекции, эффективность лечения метронидазолом оказалась сомнительной, и применение препарата не улучшило состояния больной. Пациентка, вероятнее всего, инфицировалась *Blastocystis* spp. в Индии, где проживала непосредственно перед заболеванием. Имеются сообщения о том, что именно эти резистентные к метронидазолу СТ (СТ 1 и 3) обнаруживают у людей в Индии [38, 43], что, возможно, и объясняет неэффективность применения препарата у наблюдавшейся нами больной. Из этого следует, что всякий раз перед началом этиотропного лечения манифестного бластоцистоза врачу необходимо знать СТ возбудителя, что пока еще представляется весьма проблематичным. В доступной литературе мы не встретили работ, объясняющих резистентность бластоцист к метронидазолу и другим химиопрепаратам. Либо это свойство определенных СТ простейших, либо резистентность вырабатывается на некоторых территориях, в частности в странах Юго-Восточной Азии, где метронидазол широко применяется уже много десятилетий для лечения амебиоза и других распространенных там протозойных болезней. В этом плане можно привести пример развития полирезистентности к противомалярийным препаратам у возбудителя тропической малярии – *Plasmodium falciparum* вследствие широкого интенсивного, иногда необоснованного применения разных препаратов в эндемичных очагах.

Заключение

Отсутствие единого мнения о патогенном потенциале бластоцист до сих пор не позволяет определить истинное медико-социальное значение данной инфекции, поэтому исследования в этой области пока еще сравнительно ограничены. Уточнение роли определенных их морфологических форм в развитии патологических изменений в кишечнике человека, расширение возможностей лабораторной диагностики и эффективного этиотропного лечения возможны только в результате комплексных исследований, проводимых микробиологами, паразитологами, эпидемиологами и клиницистами.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Parkar U, et al. Molecular characterization of *Blastocystis* isolates from zoo animals and their animal-keepers. *Vet Parasitol*. 2010;169(1-2):8-17. doi: 10.1016/j.vetpar.2009.12.032
2. Yoshikawa H, Wu Z, Pandey K, et al. Molecular characterization of *Blastocystis* isolates from children and rhesus monkeys in Kathmandu, Nepal. *Vet Parasitol*. 2009;160(3-4):295-300. doi: 10.1016/j.vetpar.2008.11.029
3. Stensvold CR, Clark CG. Current status of *Blastocystis*: a personal view. *Parasitol Int*. 2016;65(6 Pt B):763-71. doi: 10.1016/j.parint.2016.05.015
4. WHO Guidelines for Drinking-Water Quality (3rd edition, incorporating first and second addenda), Geneva: World Health Organization, 2008. https://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/fulltext.pdf.
5. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Письмо от 11 декабря 2018 г. № 01/16095-2018-27 «О заболеваемости протозоозами в Российской Федерации» [Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare. Letter dated December 11, 2018 no. 01/16095-2018-27 "The incidence of protozoa in the Russian Federation" (In Russ.)].

- https://rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=11011
6. Fayer R, Elasser T, Gould R, et al. Blastocystis tropism in the pig intestine. *Parasitol Res.* 2014;113(4):1465-72. doi: 10.1007/s00436-014-3787-y
7. Elwakil HS, Hewedi IH. Pathogenic potential of Blastocystis hominis in laboratory mice. *Parasitol Res.* 2010;107(3):685-9. doi: 10.1007/s00436-010-1922-y
8. Janarthanan S, et al. An unusual case of invasive Blastocystis hominis infection. *Endoscopy.* 2011;43(Suppl. 2):E185-6. doi: 10.1055/s-0030-1256322
9. Lintong PM, et al. Acute suppurative appendicitis with Blastocystis hominis. *Asian Pac J Tropical Dis.* 2012;2(Suppl.2):965-8. doi: 10.1016/S2222-1808(12)60302-8
10. Long HY, et al. Blastocystis hominis modulates immune responses and cytokine release in colonic epithelial cells. *Parasitol Res.* 2001;87(12):1029-30. doi: 10.1007/s004360100494
11. Максимова М.С., Продеус Т.В., Федянина Л.В., Грищук О.В. Об Ассоциации Blastocystis species и микробиоты кишечника при различных состояниях макроорганизма. *Медицинская паразитология.* 2015;4:55-8 [Maksimova MS, Prodeus TV, Fedyanina LV, Gritsyuk OV. About the Association of Blastocystis species and intestinal microbiota in various macroorganism conditions. *Medical parasitology.* 2015;4:55-8 (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25904724&>
12. Tan TC, Suresh KG. Predominance of amoeboid forms of Blastocystis hominis in isolates from symptomatic patients. *Parasitol Res.* 2006; 98(3):189-93. doi: 10.1007/s00436-005-0033-7
13. Boorom K, Smith H, Nimri L, et al. Oh my aching gut: irritable bowel syndrome, Blastocystis, and asymptomatic infection. *Parasitol Vectors.* 2008;1(1):40. doi: 10.1186/1756-3305-1-40
14. Tan KS, Mirza H, Teo JD, et al. Current Views on the Clinical Relevance of Blastocystis spp. *Curr Infect Dis Rep.* 2010;12(1):28-35. doi: 10.1007/s11908-009-0073-8
15. Stensvold CR, et al. Blastocystis: unravelling potential risk factors and clinical significance of a common but neglected parasite. *Epidemiol Infect.* 2009;137(11):1655-63. doi: 10.1017/S0950268809002672
16. Максимова, М.С. Продеус Т.В. Взаимосвязь между интенсивностью выделения Blastocystis spp. и проявлениями дисфункции желудочно-кишечного тракта. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2018;7(4):52-7 [Maksimova MS, Prodeus TV. Relationship between Blastocystis spp. and manifestations of gastrointestinal dysfunction. *Infectious diseases: news, opinions, education.* 2018;7(4):52-7 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2305-3496-2018-14008
17. Yakoob J, Jafri W, Beg MA, et al. Blastocystis hominis and Dientamoeba fragilis in patients fulfilling irritable bowel syndrome criteria. *Parasitol Res.* 2010;107(3):679-84. doi: 10.1007/s00436-010-1918-7
18. Coyle C, Varughese J, Weiss L, Tanowitz H. Blastocystis: to treat or not to treat. *Clin Infect Dis.* 2012;54:105-10. doi: 10.1093/cid/cir810
19. Dogruman-Al F, Dagci H, Yoshikawa H, et al. A possible link between subtype 2 and asymptomatic infections of Blastocystis hominis. *Parasitol Res.* 2008;103(3):685-9. doi: 10.1007/s00436-008-1031-3
20. Dogruman-Al F, Yoshikawa H, Kustimur S, Balaban N. PCR-based subtyping of Blastocystis isolates from symptomatic and asymptomatic individuals in a major hospital in Ankara, Turkey. *Parasitol Res.* 2009;106(1):263-8. doi: 10.1007/s00436-009-1658-8
21. Шкарин В.В., Благоданова А.С., Саперкин Н.В. Особенности эпидемиологии протозоозов при сочетанности с инфекционными болезнями и гельминтозами. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2017;5:39-49 [Shkarin VV, Blagodarova AS, Saperkin NV. Features of the epidemiology of protozoa in combination with infectious diseases and helminth infections. *Infectious diseases: news, opinion, education.* 2017;5:39-49 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2305-3496-2017-00083
22. Сигидаев А.С., Сукачев В.С., Куртуков М.В. и др. Лабораторная характеристика бластоцистной инвазии у больных с хроническими вирусными гепатитами. *Журнал инфектологии.* 2011;3(4):62-6 [Sigidaev AS, Sukachev BC, Kurtukov MV, et al. Laboratory characterization of blastocyst invasion in patients with chronic viral hepatitis. *Journal of Infectology.* 2011;3(4):62-6 (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2011-3-4-62-66
23. Garavelli PL. Blastocystosis or Zierdt-Garavelli disease. *Presse Medicale.* 1996;25(16):777. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8692759
24. Токмалаев А.К., Кожевникова Г.М., Половинкина Н.А. и др. Инфекции BLASTOCYSTIS SPP в клинической практике. *Вестник РУДН. Серия: Медицина.* 2016;1:34-8 [Tokmalaev AK, Kozhevnikova GM, Polovinkina NA, et al. BLASTOCYSTIS SPP infections in clinical practice. *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine.* 2016;1:34-8 (In Russ.)]. <http://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3736/3190>
25. Методические указания. МУК 4.2.735-99 «Паразитологические методы лабораторной диагностики гельминтозов и протозоозов». М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2012. [Methodical instructions. MUC 4.2.735-99 "Parasitological methods of laboratory diagnostics of helminthiasis and protozoa" (In Russ.)]. https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=5234
26. Белова Л.М. Мировая фауна и морфофункциональная организация бластоцист (Protista, Rhizopoda). СПб.: ЗИН, 1992 [Belova LM. World fauna and morphofunctional organization of blastocysts (Protista, Rhizopoda). Saint Petersburg: ZIN, 1992 (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30582684>
27. Clark CG, Diamond LS. Methods for cultivation of luminal parasitic protists of clinical importance. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:329-41. doi: 10.1128/CMR.15.3.329-341.2002
28. Stensvold CR. Comparison of sequencing (barcode region) and sequence-tagged-site PCR for Blastocystis subtyping. *J Clin Microbiol.* 2013;51(1):190-4. doi: 10.1128/JCM.02541-12
29. Stensvold CR, Alfellani M, Clark CG. Levels of genetic diversity vary dramatically between Blastocystis subtypes. *Infect Genet Evol.* 2012;12(2):263-73. doi: 10.1016/j.meegid.2011.11.002
30. Poirier P, Wawrzyniak I, Albert A, et al. Development and evaluation of a real-time PCR assay for detection and quantification of blastocystis parasites in human stool samples: prospective study of patients with hematological malignancies. *J Clin Microbiol.* 2011;49(3):975-83. doi: 10.1128/JCM.01392-10
31. Fayer R, Santin M, Macarasin D. Detection of concurrent infection of dairy cattle with Blastocystis, Cryptosporidium, Giardia, and Enterocytozoon by molecular and microscopic methods. *Parasitol Res.* 2012;111(3):1349-55. doi: 10.1007/s00436-012-2971-1
32. Fayer R, Elasser T, Gould R, et al. Blastocystis tropism in the pig intestine. *Parasitol Res.* 2014;113(4):1465-72. doi: 10.1007/s00436-014-3787-y
33. Santos HLC, et al. Blastocystis spp.: Current Status and Research Issues. *EC Gastroenterology and Digestive System Mini Review.* 2017;48-54. <https://eiconline.com/ecgds/pdf/ECGDS-03-00079.pdf>
34. Stensvold CR, et al. Eradication of Blastocystis carriage with antimicrobials: reality or delusion? *J Clin Gastroenterol.* 2010;4(2):85-90. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181bb86ba
35. Mehlhorn H. Blastocystis hominis, Brumpt 1912: are there different stages or species? *Parasitol Res.* 1988;74(4):393-5. doi: 10.1007/BF00539464
36. Kurt O, Dogruman A, Mehmet T. Eradication of Blastocystis in humans: really necessary for all? *Parasitol Int.* 2016;65(6 Pt B):797-801. doi: 10.1016/j.parint.2016.01.010
37. Van Hellemond JJ, et al. Is paromomycin the drug of choice for eradication of Blastocystis in adults? *J Infect Chemotherapy.* 2013;19(3):545-8. doi: 10.1007/s10156-012-0496-2
38. Kaya S, Cetin ES, Aridogan BC, et al. Pathogenicity of Blastocystis hominis, a clinical reevaluation. *Turkiye parazitoloj derg.* 2007;31(3):184-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17918055/>
39. Sekar U, Shanti M. Blastocystis: consensus of treatment and controversies. *Trop Parasitol.* 2013;3(1):35-9. doi: 10.4103/2229-5070.113901
40. Engsborg AL, Stensvold CR. Blastocystis: to treat or not to treat... but how? *Clin Infect Dis.* 2012;55(10):1431-2. doi: 10.1093/cid/cis699
41. Stensvold CR, Alfellani M, Clark CG. Levels of genetic diversity vary dramatically between Blastocystis subtypes. *Infect, Genet Evol.* 2012;12(2):263-73. doi: 10.1016/j.meegid.2011.11.002
42. Roberts T, Stark D, Harkness J, Ellis J. Subtype distribution of Blastocystis isolates from a variety of animals from New South Wales, Australia. *Vet Parasitol.* 2013;196(1-2):85-9. doi: 10.1016/j.vetpar.2013.01.011
43. Abdel-Hafeez EH, Ahmad AK, Ab-delgelil NH, et al. In vitro effect of some Egyptian herbal extracts against Blastocystis hominis. *J Egypt Soc Parasitol.* 2015;45(1):93-100. doi: 10.12816/0010854

Поступила 22.06.2020

Умифеновир и коронавирусные инфекции: обзор результатов исследований и опыта применения в клинической практике

И.А. Ленева¹, Н.Ю. Пшеничная², В.А. Булгакова³⁻⁵

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Аннотация

Коронавирусы – инфекционные агенты, вызывающие острые респираторные заболевания различной степени тяжести. Вопрос противовирусной терапии, в том числе при COVID-19, остается открытым, доказательную базу нельзя считать достаточной, а выбор препаратов для лечения основывается на опыте их применения, данных исследований. Цель – систематизация, анализ и обобщение доклинических данных, данных результатов клинических исследований и опыта клинического применения умифеновира. Проведен поиск за период с 2004 г. в базах данных Scopus, Web of Science (WoS), РИНЦ, включая результаты 2020 г. в medRxiv. Проведен метаанализ результатов клинических исследований. Умифеновир – противовирусный препарат, ингибирующий процесс слияния вирусов с клеткой. В отношении SARS-CoV-2 механизм действия связан с блокированием этапа фузии, на уровне взаимодействия поверхностного S-белка и рецептора ACE2 на поверхности клеток. Доклинические исследования показывают активность умифеновира в отношении ряда коронавирусов, включая SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2. Умифеновир в комбинациях с другими противовирусными препаратами, симптоматической или традиционной медициной применялся в Китае для лечения пациентов с COVID-19, приводил к снижению смертности, скорости элиминации вируса, частоты развития более тяжелого течения и осложнений при среднем и легком течении. В сравнительных клинических исследованиях умифеновир показывал схожую эффективность с другими противовирусными препаратами, но отличался меньшей частотой развития нежелательных явлений. Терапия, включающая умифеновир, приводила к увеличению доли пациентов с отрицательными результатами ПЦР-тестов на 7–14-е сутки ($I^2=69,8\%$, относительный риск 0,48, 95% доверительный интервал 0,19–0,76; $p=0,001$). Результаты обзора показывают, что при легких и средних формах COVID-19 противовирусная, особенно ранняя, терапия может быть эффективна, но тяжелые формы COVID-19, которые характеризуются иммунопатологией легких, требуют иных подходов к лечению. Результаты первых клинических исследований остаются неоднозначными, требуются дальнейшие исследования для разработки противовирусных препаратов.

Ключевые слова: коронавирусы, SARS-CoV-2, COVID-19, умифеновир, противовирусная терапия, обзор.

Для цитирования: Ленева И.А., Пшеничная Н.Ю., Булгакова В.А. Умифеновир и коронавирусные инфекции: обзор результатов исследований и опыта применения в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (11): 91–97. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000713

Umifenovir and coronavirus infections: a review of research results and clinical practice

I.A. Leneva¹, N.Y. Pshenichnaya², V.A. Bulgakova³⁻⁵

¹Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia;

³National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁵Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Coronaviruses are known to cause acute respiratory infections. Antiviral therapy, including for COVID-19, is based on clinical practice, experimental data and trial results. The purpose of this review is to: provide and systematize actual preclinical data, clinical trials results and clinical practice for antiviral agent umifenovir (Arbidol). Databases Scopus, Web of Science, RSCI and medRxiv were used for publication searching from 2004. A meta-analysis of clinical trials results was performed. Umifenovir is antiviral agent, it belongs to fusion inhibitors, interacts with SARS-CoV-2 spike protein. Umifenovir impedes the trimerization of spike glycoprotein and inhibits host cell adhesion, at the level of the coronavirus S-protein of interaction with ACE2 receptor. Preclinical studies in vitro and on animals show umifenovir activity against a number of coronaviruses, including SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, and others. Umifenovir, in combination with other antiviral drugs, symptomatic or traditional medicine, was used in China to treat patients with COVID-19, resulting in reduced mortality, virus elimination, the frequency of more severe course and complications in middle severity. However, antiviral therapy for the treatment of severe patients, with ARDS, did not lead to improved outcomes. In comparative clinical studies, umifenovir showed similar effectiveness with other antiviral drugs, and lower frequency of adverse reactions. Therapy with umifenovir, led to an increase percentage of patients with negative results of PCR tests on days 7–14 ($I^2=69.8\%$, RR 0.48, 95% CI 0.19–0.76; $p=0.001$). The efficacy and safety of antivirals against SARS-CoV-2 still requires clinical investigation. Moderate forms of COVID-19 could be effectively treated by antivirals, but severe forms of COVID-19, characterized by pulmonary immunopathology, require different approaches to treatment.

Keywords: coronaviruses, SARS-CoV-2, COVID-19, umifenovir, antiviral therapy, review.

For citation: Leneva I.A., Pshenichnaya N.Y., Bulgakova V.A. Umifenovir and coronavirus infections: a review of research results and clinical practice. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (11): 91–97. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000713

ДИ – доверительный интервал
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
 ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
 ТОРС – тяжелый острый респираторный синдром
 COVID-19 – COrona VIRus Disease 2019
 Е – белок ионного канала

НА – белок вируса гриппа гемагглютинина
 MERS (Middle East respiratory syndrome) – ближневосточный респираторный синдром
 SARS (severe acute respiratory syndrome) – тяжелый острый респираторный синдром
 S2 – домен тримеризации S-гликопротеина SARS-CoV-2

Введение

Коронавирусы (*Coronaviridae*) – это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать людей и некоторых животных. У человека коронавирусы могут вызвать острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) различной степени тяжести – от легких форм до тяжелого острого респираторного синдрома – ТОРС (англ. severe acute respiratory syndrome – SARS) и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Ранее коронавирусы рассматривались в качестве агентов, вызывающих у человека заболевания верхних дыхательных путей с легким течением. Однако в конце 2002 г. в Китае впервые выявлены случаи заражения людей новым типом коронавируса SARS-CoV – возбудитель, который вызывал ТОРС («атипичная пневмония») у людей. Всего за период эпидемии в 37 странах по миру зарегистрировано более 8 тыс. случаев, из них 774 – со смертельным исходом.

В 2012 г. зарегистрировано заболевание, вызванное новым представителем коронавирусов – MERS-CoV, протекающее в виде тяжелых форм ОРВИ у людей и получившее название «ближневосточный респираторный синдром» (англ. Middle East respiratory syndrome – MERS). Данный вирус попал в человеческую популяцию через близкие контакты с верблюдами. С 2012 г. в 27 странах зарегистрировано 2494 случая коронавирусной инфекции, вызванной вирусом MERS-CoV, из которых 858 закончились летальным исходом. Более чем 85% всех случаев MERS-CoV зарегистрировано в Королевстве Саудовской Аравии. Спектр проявления заболевания варьировал от асимптоматического течения болезни до тяжелого, характеризовался поражениями респираторной системы и других органов, приводящими к смерти пациентов [1].

В декабре 2019 г. в самом густонаселенном городе центрального Китая зарегистрирована вспышка пневмонии. Причиной заболевания стал ранее неизвестный вид коронавируса, выделенный штамм назван 2019-nCoV. Молекулярные исследования вируса, проведенные в Центральном клиническом госпитале Шэньчжэня, куда 4 января 2020 г. попала семья из 6 пациентов (возраст от 10 до 65 лет), вернувшаяся из города Ухань [2], показали, что 5 членов семьи заразились коронавирусом во время поездки, а 1 человек – через несколько дней после контакта с другими членами семьи. Центр по контролю и профилактике заболеваемости КНР (CDC) в январе расшифровал и опубликовал полный геном выделенного вируса

на портале GenBank, а филогенетический анализ показал, что это новый коронавирус, по генетическим данным наиболее близкий к коронавирусам, связанным с ТОРС (SARS), и тесно связанный с геномом SARS-подобного коронавируса летучих мышей, при этом геномная организация типична для линии β-коронавирусов. Международным комитетом по таксономии вирусов новому коронавирусу присвоено официальное таксономическое наименование – SARS-CoV-2, а заболеванию – COVID-19 (от англ. COrona VIRus Disease 2019). В течение короткого времени вирус из Китая распространился по странам и континентам, в начале марта Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии COVID-19. К последней декаде апреля 2020 г. в мире зарегистрировано более 2,5 млн случаев заболевания, из которых более 177 тыс. закончились смертельными исходами.

Для коронавирусов, вызвавших SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2, помимо филогенетического родства существует ряд общих признаков, таких как единый механизм передачи, высокий уровень патогенности (отнесены ко II группе патогенности), сходная клиническая картина, единые подходы к профилактике и терапии.

Тяжелое течение SARS-ассоциированных вирусов связывают с особенностями патогенеза. Летальные случаи характеризуются развитием острого респираторного заболевания, воспалительными реакциями и поражением легких. В экспериментах на мышах показано, что репликация вируса сопровождается задержкой передачи сигналов интерферонов 1-го типа (рис. 1, см. на цветной вклейке), которые, в свою очередь, обуславливают иммунный ответ. Такая замедленная реакция сопровождается повышением уровня цитокинов и хемокинов в легких, сосудистыми нарушениями и замедлением специфического Т-клеточного иммунного ответа, что в итоге на фоне «цитокинового шторма» приводит к летальным исходам [3]. В этом же исследовании показано быстрое накопление вируса в легких, он обнаруживается уже в течение 16 ч после инфицирования, достигая максимума к 48 ч. Аналогичные исследования на мышах показывают выделение вируса через сутки после заражения и сохранение титра вируса в легких в течение 5 дней [4]. В исследованиях на хорьках вирус SARS-CoV-2 выделялся уже через 2 дня после заражения и сохранялся до 8 дней [5]. У людей вирус может обнаруживаться до или с момента появления первых симптомов и сохраняться до 4–8 дней, при этом продолжительность симптомов при среднелегком течении составляет 6–11 дней [6], при тяжелом течении симптомы могут сохраняться до 30 дней, вплоть до летальных исходов, а вирус – обнаруживаться даже через 20 дней и позже [7]. Такие особенности патогенеза обуславливают важность раннего использования именно противовирусных препаратов, а противовоспалительную терапию, направленную на снижение иммунопатологических процессов, – на поздних стадиях лечения развития COVID-19.

Сведения об авторах:

Пшеничная Наталья Юрьевна – д.м.н., проф., зав. отд. международного сотрудничества, врач-инфекционист группы по оценке качества оказания медицинской помощи при инфекционных болезнях ФГБУ НМИЦ ФПИ. ORCID: 0000-0003-2570-711X

Булгакова Виля Ахтямовна – д.м.н., гл. науч. сотр. отд. прогнозирования и планирования научных исследований ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»; проф. каф. педиатрии и детской ревматологии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; проф. каф. факультетской педиатрии педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-4861-0919

Контактная информация:

Ленева Ирина Анатольевна – д.б.н., зав. лаб. экспериментальной вирусологии ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова». Тел.: +7(495)917-49-00; e-mail: wnyfd385@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7755-2714

Вопрос о медикаментозной терапии высокопатогенных коронавирусных инфекций, в частности вызванных SARS-CoV-2, остается открытым. Заболевание является вновь возникшим, в связи с чем отсутствуют стандарты его лечения. Создание новых специфических препаратов для лечения конкретно новой инфекции является длительным процессом, занимающим при наилучшем стечении обстоятельств несколько лет. С целью сдерживания распространения вируса и создания резерва необходимых лекарственных средств все медицинское сообщество фокусируется на использовании уже существующих зарегистрированных противовирусных препаратов широкого спектра действия. Для этого актуализируются и обсуждаются предыдущий опыт лечения инфекции, вызванной SARS-CoV как наиболее близкого по структуре вируса [8], экспериментальные данные активности существующих противовирусных препаратов *in vitro* против SARS-CoV-2 и опыт лечения ими в странах, которые первыми столкнулись с эпидемией. В настоящее время широко изучаются в клинических исследованиях противовирусные препараты: гидроксихлорин в различных дозировках (в том числе и для профилактического приема), ремдесивир, фавипиравир, транексамовая кислота, комбинации лопинавира и ритонавира, умифеновир [9, 10]. Пока для каждого из этих препаратов доклинические исследования ограничены, нет достаточной доказательной базы и опыта применения, требуются систематические обзоры и метаанализы для обоснования их применения.

Один из таких препаратов умифеновир – российский противовирусный препарат, обладающий широким спектром активности в отношении вирусов гриппа А и В, возбудителей ряда ОРВИ и других вирусных инфекций, включая геморрагические лихорадки, гепатит В и С, Эбола, Зики [13]. Препарат также зарегистрирован в КНР и используется для лечения и профилактики ОРВИ.

Цель публикации – систематизация, анализ и обобщение доклинических данных, данных результатов клинических исследований и опыта клинического применения умифеновира как одного из потенциальных противовирусных препаратов, активных в отношении коронавирусных инфекций.

Стратегия поиска и метаанализ

Проведен поиск научных публикаций за период с 2004 г., размещенных в реферативных базах данных Scopus, Web of Science (WoS), РИНЦ, включая результаты, опубликованные в 2020-е годы в базе данных публикаций medRxiv. Для обобщения результатов клинических и ретроспективных исследований проведен метаанализ критериев эффективности, при всех сравнениях использовали модель случайных эффектов. Гетерогенность результатов исследований вычисляли с помощью теста χ^2 и соответствующего значения I^2 . Значимой считалась гетерогенность в случае, если величина I^2 превышала 50%. Все результаты представлены с 95% доверительным интервалом (ДИ), величину p вычисляли в двустороннем тесте. Анализ выполнен с использованием пакета R-Studio.

Возможный механизм действия

Умифеновир относится к противовирусным препаратам, ингибирующим процесс слияния вирусов с клеткой. Так для поверхностного белка вируса гриппа гемагглютинина (НА) показано, что он связывается с верхней частью этой молекулы на расстоянии приблизительно 16 Å от «пептида слияния», причем с одним тримером НА связываются три молекулы умифеновира. Тем самым описан сайт связывания, в

который входят аминокислотные остатки из спирали С субъединицы НА2 вирусов гриппа [14].

В отношении коронавируса SARS-CoV-2 механизм действия умифеновира также может быть связан с блокированием этапа фузии, на уровне взаимодействия поверхностного S-белка коронавирусов и рецептора ACE2 на поверхности клеток человека [15]. Данное предположение подтверждается результатами молекулярного моделирования молекулы умифеновира с возможными лекарственными мишенями на поверхности коронавируса SARS-CoV-2, которое показало, что он может взаимодействовать с белками вируса: неструктурными белками Nsp7, Nsp8, Nsp14, Nsp15, белком ионного канала (Е) и поверхностным S-белком, сила связывания составляет -136,087, -118,253, -118,253, -117,879 и -145,125 у.е. соответственно (близкие значения у дарунавира и хлорохина) [16, 17].

Более подробные данные молекулярного моделирования показали, что умифеновир взаимодействует с S-белком коронавируса SARS-CoV-2, как с НА вируса гриппа, что связано со сходством области домена тримеризации S-гликопротеина SARS-CoV-2 (S2) и вируса гриппа. НА вируса гриппа H3N2 и S2 SARS-CoV-2 взаимодействуют с умифеновиром за счет сил Ван-дер-Ваальса либо с помощью водородных связей через аналогичные аминокислотные остатки (Arg, Lys, Leu и Glu) [18].

Экспериментальное изучение умифеновира в отношении коронавирусных инфекций

Российские исследования противовирусного действия препарата в отношении SARS-CoV проведены в Вирусологическом центре НИИ микробиологии Минобороны России. Показано, что *in vitro* в культуре клеток СМК-АН-1 умифеновир в концентрациях 50 и 100 мкг/мл эффективно подавляет репродукцию вируса SARS-CoV. Внесение умифеновира и рибавирина через 2 ч после инфицирования клеток в среду культивирования приводило к уменьшению накопления вируса на 2,5 и 2,6 lg TCID₅₀ соответственно. При внесении препарата в момент инфицирования или после процент ингибирования составлял 98,9 и 99,9% соответственно в сравнении с контролем [19]. Изучение течения инфекции у сирийских хомячков показало, что вирус вызывает морфологические изменения в легких инфицированных животных по сравнению с интактными. В этой экспериментальной модели SARS-инфекции пероральное введение умифеновира по лечебно-профилактической схеме достоверно снижало репродукцию вируса в легких животных [20].

Исследования активности умифеновира *in vitro* в отношении коронавируса MERS-CoV показали способность умифеновира ингибировать репликацию MERS-CoV *in vitro*. В культуре MDCK и клеток африканских зеленых мартышек Vero терапевтический индекс составил 4,78 и 3,77 соответственно. При моделировании схемы, включающей профилактическое использование и лечение, показано, что репликация вируса MERS-CoV при добавлении 45,12 мкМ умифеновира полностью ингибировалась [21].

Исследования противовирусной активности *in vitro* в отношении нового коронавируса SARS-CoV-2 показали, что по сравнению с контрольной группой умифеновир может ингибировать репликацию до 60 раз в концентрации 10–30 мкМ и значительно снижать патологическое воздействие вируса на клетки [16]. На клетках VeroE6 показано, что умифеновир ингибирует репликацию SARS-CoV-2 на 21,73% при 3 мкМ и на 98,93% – при 30 мкМ. В том же исследовании осельта-

мивир, занамивир (противогриппозные препараты) и барицитиниб (ингибитор JAK1/2) не показали ингибирующей активности в отношении SARS-CoV-2 в концентрациях 3 или 3,2 мкМ [22].

Умифеновир активен и в отношении других представителей коронавирусов, например птичьего вируса инфекционного бронхита (IBV). В работе [23] на клеточной культуре СЕК показано, что ИК50 (ингибирующая концентрация 50) и терапевтический индекс умифеновира в отношении данного вируса составляют 1,8 мкМ и 8,5 соответственно.

Опыт применения и клинические рекомендации

Умифеновир в комбинации с другими противовирусными препаратами, симптоматической или традиционной медициной применялся в Китае для лечения пациентов с COVID-19, достигая 25% от назначаемой терапии [10, 24, 25], с самого начала эпидемии, в том числе у детей [26]. Ретроспективный анализ этих данных представлен в ряде публикаций. Начало эпидемии характеризовалось высокой смертностью и поиском противовирусных средств. При этом опубликованные результаты позволяют связать эффективность противовирусной терапии, в том числе и умифеновира, с тяжестью течения заболевания и сроком начала терапии. Данные, представленные ниже, показывают, что при легких и средних формах COVID-19 противовирусная, особенно ранняя, терапия более эффективна, но при тяжелых формах COVID-19 становится ниже и значительно повышается летальность.

Наблюдение за 67 пациентами со средним и легким течением COVID-19 в госпитале города Ухань показало, что включение в схемы лечения умифеновира улучшало исходы заболевания. В течение 9 дней умифеновир (800 мг/сут) приводил к более низким показателям смертности (0% [0/36] против 16% [5/31]) и более высоким показателям выписки по сравнению с показателями у пациентов, которые не получали этот препарат [27]. Когортный анализ выживаемости 504 госпитализированных пациентов, проходивших лечение в городе Ухань, показал, что смертность составляла 15,67% [28]. Применение противовирусных препаратов умифеновира и осельтамивира в составе комплексной терапии связано с уменьшением смертности. Отношение шансов составляет 0,183 (95% ДИ 0,075–0,446; $p < 0,001$) для умифеновира и 0,220 (95% ДИ 0,069–0,707; $p = 0,011$) – для осельтамивира. По сравнению с пациентами, которые не принимали ни умифеновир, ни осельтамивир, значение отношения шансов составило 0,253 (95% ДИ 0,064–1,001; $p = 0,050$). Таким образом, добавление в схемы лечения умифеновира может быть связано со снижением смертности среди госпитализированных пациентов с COVID-19. При этом данный анализ не показал преимуществ лечения лопинавиром + ритонавиром.

Совершенно противоположная ситуация по выживаемости наблюдалась при тяжелом течении COVID-19 на фоне развития пневмонии и респираторной недостаточности. Среди погибших в Ухане средний возраст – старше 71 года, а гибель наступала в связи с острой респираторной недостаточностью, острым повреждением сердца и почек [29]. При этом развитие острой респираторной недостаточности значительно снижает эффективность противовирусной терапии и вероятность благоприятных исходов. Проведен анализ данных 109 пациентов в Ухане, проходивших лечение со 2 января по 1 февраля 2020 г., ОРДС развился у 53 (48,6%). Включение противовирусной терапии в лечение таких паци-

ентов не приводило к улучшению исходов. Так среди пациентов, в лечение которых включали рибавирин, погибли 43 из 46, осельтамивир – 8 из 16, умифеновир – 6 из 6 в течение 30 дней госпитализации [30]. Стоит отметить, что данные о начале противовирусной терапии практически не представлены.

На ранних стадиях развития эпидемии COVID-19 противовирусная ВИЧ-комбинация лопинавир + ритонавир рассматривалась как перспективное средство терапии. Ретроспективный сравнительный анализ опыта применения умифеновира в сравнении с комбинацией лопинавир + ритонавир у пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 в легкой форме проведен в двух клинических больницах Китая – в Чанчжоу и Уху [31]. В анализ включены 50 пациентов, которых разделили на две группы: лопинавир + ритонавир (34 случая) и умифеновир в виде монотерапии (16 случаев). Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) оценивали титр вируса на протяжении антивирусной терапии. Ни у одного из пациентов не развивались тяжелая пневмония или дистресс-синдром. Различий по длительности лихорадки между двумя группами не было ($p = 0,61$). После приема препаратов в течение 7 дней титр вируса не обнаруживался у 1/2 пациентов, принимавших умифеновир, и у 23,5% пациентов, получавших лопинавир + ритонавир. На 14-й день терапии вирусная нагрузка в группе умифеновира не обнаружена ни у одного пациента, по сравнению с 15 (44,1%) пациентами, получавшими лопинавир/ритонавир ($p < 0,01$), что свидетельствует в пользу монотерапии умифеновиром в сравнении с комбинацией препаратов. При этом применение комбинации лопинавир + ритонавир + умифеновир в сравнении только с лопинавир + ритонавир приводит к более благоприятным исходам в 1-й группе. Так при сравнении двух групп из 16 и 17 пациентов соответственно элиминация вируса через 7 дней наступала у 75% пациентов в 1-й группе (тройная комбинация) и 35% – во 2-й ($p < 0,05$), через 14 дней – 94 и 52% соответственно ($p < 0,05$) [32].

Аналогичные клинические данные 134 пациентов, проходивших лечение в Шанхайском общественном медицинском центре в период с 20 января по 6 февраля 2020 г., представлены в работе исследователей [33]. Все пациенты получали интраназально интерферон $\alpha 2b$ и поддерживающее симптоматическое лечение, 52 пациента – пероральное лечение лопинавир + ритонавир, 34 пациента – умифеновир, остальные 48 пациентов не принимали никаких противовирусных препаратов. Среднее время нормализации температуры, время до отрицательного ПЦР-теста и частота осложнений существенно не отличались во всех трех группах. Комбинация интерферон $\alpha 2b$ и умифеновира также приводила к сокращению срока выделения вируса в носоглоточных смывах по сравнению с монотерапией данными препаратами [34].

На основании клинических и доклинических данных 18 февраля 2020 г. Государственным комитетом Китайской Народной Республики по делам здравоохранения утверждена новая (шестая и последующие) редакция Программы диагностики и лечения пневмонии, вызываемой коронавирусом нового типа 2019-nCoV (SARS-CoV-2). Данный документ содержит, в частности, рекомендации по лечению коронавируса нового типа с использованием лекарственного препарата умифеновир.

Опыт применения в Китае умифеновира упоминается в российских рекомендациях. Согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [версия 6 от

Обобщенный обзор опубликованных результатов клинических исследований

Дизайн исследования (источник)	Группы сравнения и терапия	Основные конечные точки	Краткие результаты
Многоцентровое проспективное клиническое исследование [37]	Лопинавир/ритонавир, умифеновир и рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$ (в виде двойной и тройной комбинации), $n=237$	Время до отрицательного ПЦР-анализа	Раннее начало противовирусной терапии и тройная комбинация улучшают исходы заболевания
Проспективное рандомизированное многоцентровое открытое сравнительное клиническое исследование [36]	Умифеновир (600 мг/сут) Фавипиравир (1600 мг дважды в 1-й день, затем по 600 мг по 2 раза день) в течение 10 дней, $n=240$	Доля пациентов с клиническим выздоровлением на 7-е сутки после начала терапии	Скорость клинического выздоровления на 7-е сутки не различалась (51% – умифеновир, 61% – фавипиравир, $p=0,1396$)
Рандомизированное контролируемое исследование [35]	Лопинавир/ритонавир, умифеновир, без противовирусной терапии, $n=86$	Время до отрицательного ПЦР-анализа	Различий между группами не наблюдалось

28.04.2020] умифеновир разрешен к применению у пациентов с COVID-19, может применяться при симптомах ОРВИ до установления диагноза COVID-19.

Клинические исследования

Опыт использования умифеновира для лечения инфекции COVID-19 в Китае с самого начала эпидемии стал основанием для инициирования официальных клинических испытаний умифеновира. По данным международного реестра клинических исследований (clinicaltrials.gov), к настоящему времени иницировано более 10 исследований эффективности и безопасности умифеновира при COVID-19 в Китае, результаты некоторых опубликованы. Обобщенный обзор опубликованных результатов клинических исследований представлен в таблице.

Исследования, включающие сравнение групп с противовирусной терапией и без нее, ограничены, в том числе по этическим причинам. В работе [35] представлены результаты сравнительного исследования в трех группах (NCT04252885): группа А – 34 пациента, которые получали лопинавир (200 мг) + ритонавир (50 мг) перорально 2 раза в день в течение 7–14 дней; группа В – 35 пациентов, получавших умифеновир перорально 200 мг 3 раза в день; группа С – 17 пациентов без противовирусной терапии. По первичной конечной точке исследования – среднее время до наступления отрицательного анализа ПЦР, различий между группами не наблюдалось. Нет различий между группами во вторичных конечных точках, таких как лихорадка, продолжительность кашля и результаты компьютерной томографии грудной клетки. По окончании наблюдения, на 7-й день, 8 (23,5%) пациентов в группе лопинавир + ритонавир, 3 (8,6%) в группе умифеновира и 2 (11,8%) в контрольной группе показали ухудшение клинического статуса от среднего тяжелого до критического ($p=0,206$).

Противовирусная терапия при среднем течении COVID-19 позволяет сократить продолжительность болезни до 7–9 дней. Сравнение эффективности и безопасности терапии умифеновиром и фавипиравиром проведено у 240 пациентов с COVID-19 (ChiCTR2000030254). Пациенты рандомизировались в две группы. Первая группа получала стандартную поддерживающую терапию плюс умифеновир (200 мг 3 раза в сутки) или фавипиравир (1600 мг дважды в 1-й день, затем по 600 мг по 2 раза день) в течение 10 дней.

Результаты показали, что из 120 пациентов с диагнозом COVID-19, получавших умифеновир, клиническое выздоровление на 7-е сутки наступило у 51%. В группе фавипиравира, в которую включены 116 пациентов, клиническое выздоровление на 7-е сутки наступило у 61% ($p=0,1396$). Повышенная температура на 5-е сутки терапии умифеновиром сохранялась у 17% пациентов, к 7-м суткам терапии прошла у всех заболевших. Частота клинического выздоровления на 7-й день достоверно не различалась между группой фавипиравира (71/116) и группой умифеновира (62/120) [36].

Важнейшая роль принадлежит ранней противовирусной терапии. В 15 медицинских учреждениях провинции Чжэцзян в период с 22 января по 16 февраля 2020 г. проведено сравнительное исследование умифеновира, лопинавира + ритонавира и рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ (в виде двойной и тройной комбинации). Все включенные пациенты получали лечение интерфероном $\alpha 2b$ в виде аэрозоля, 196 из них получали умифеновир (200 мг 3 раза в сутки) + лопинавир + ритонавир (2 таблетки, 1 раз каждые 12 ч) – группа тройной комбинации, и 41 пациент получал лечение лопинавира + ритонавира (2 таблетки, 1 раз каждые 12 ч) – группа двойной комбинации. Пациентов далее разделили на три подгруппы: поступившие в течение 48 ч после начала заболевания, в течение 3–5 дней и больше, чем через 5 дней, в зависимости от времени появления симптомов до начала терапии. Среднее время до отрицательного ПЦР-анализа в образцах из носоглотки составляло $12,2 \pm 4,7$ дня в группе с тройной комбинацией (включавшей умифеновир), а в группе с двойной комбинацией – $15,0 \pm 5,0$ дня ($p < 0,01$). Продолжительность пребывания в стационаре в группе с тройной комбинацией также меньше. При этом раннее начало противовирусной терапии приводило к сокращению продолжительности выделения вируса и болезни до 13 дней у пациентов, поступивших в первые 48 ч после начала заболевания, против 17 дней при поступлении на 3–5-е сутки болезни и против 21 дня при поступлении в более поздние сроки [37].

Представленные исследования умифеновира в сравнении с различными вариантами противовирусной терапии обобщены на рис. 2 (см. цветную вклейку) по двум наиболее используемым в приведенных исследованиях конечным точкам: доля пациентов с полной элиминацией вируса (отрицательный результат ПЦР-анализа); рис. 2, а (см. цветную вклейку), и время до достижения полной элиминацией вируса; рис. 2, б (см. цветную вклейку). В метаанализ

включены исследования, описанные в настоящем обзоре, содержащие указанные конечные точки для группы умифеновира в виде монотерапии или комбинации, в сравнении с лечением другими противовирусными препаратами умифеновира в виде монотерапии или комбинации. Терапия, включающая умифеновир, приводит к увеличению доли пациентов с отрицательными результатами ПЦР-тестов в сравнении с другими видами противовирусной терапии: $I^2=69,8\%$, среднее значение относительного риска 0,48 (95% ДИ 0,19–0,76); $p=0,001$. Время до отрицательных результатов ПЦР не отличается между вариантами противовирусной терапии: SMD (стандартизированная разница средних) составила -0,13 (95% ДИ -0,45–0,18; $p=0,4$, $I^2=71\%$).

Безопасность умифеновира

Умифеновир отличается благоприятным профилем безопасности, что проявляется в меньшем числе нежелательных реакций по сравнению с другими противовирусными препаратами. Применение комбинации лопинавир + ритонавир может привести к большему количеству нежелательных явлений, так в клиническом исследовании они наблюдались у 23,8% пациентов в этой группе, в то время как в группе умифеновира или контрольной группе не наблюдалось никаких явных нежелательных явлений [37]. В аналогичном исследовании у 35,3% пациентов в группе лопинавир + ритонавир и у 14,3% в группе умифеновира в течение периода наблюдения отмечали нежелательные явления [35].

В сравнительном исследовании с фавипиравиром отмечен наиболее частый побочный эффект – повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, которое в основном встречалось у пациентов группы фавипиравира, в отличие от группы умифеновира (16 [13,79%] против 3 [2,50%]; $p=0,0014$) [36].

Заключение

Умифеновир активен в отношении коронавирусов, что подтверждено в ряде доклинических исследований. Опыт

применения и клинические исследования свидетельствуют о неоднозначных результатах, однако данные реальной клинической практики борьбы с COVID-19 в Китае показывают эффект умифеновира в виде снижения смертности, уменьшения времени госпитализации и времени до негативного результата анализа РНК вируса в носоглоточных смывах. При этом в большинстве исследований умифеновир применялся в комбинациях с другими противовирусными препаратами и средствами симптоматической терапии. Отдельно следует выделить профиль безопасности и при равнозначных результатах исследований эффективности разных противовирусных препаратов – умифеновир обладает наиболее благоприятным профилем безопасности.

Коронавирусная инфекция, особенно COVID-19, включает практически два отдельных заболевания: вирусная инфекция верхних дыхательных путей и глубокое поражение легких, развивающееся самостоятельно и приводящее к летальным последствиям, оно не зависит от действия вируса и не может отвечать на противовирусное лечение. Первая стадия, связанная с развитием вирусной инфекции в респираторном тракте, не выявляющаяся и зачастую происходящая бессимптомно, требует как можно более раннего противовирусного лечения. С другой стороны, стоит проблема выбора противовирусных препаратов. Так метаанализ результатов первых клинических исследований не показал достаточных данных, подтверждающих эффективность противовирусных препаратов в отношении COVID-19 [38], клиническая эффективность существующих противовирусных препаратов считается неопределенной. Это связано с небольшими выборками, ретроспективным дизайном большей части исследований, сложностью патогенеза и своевременностью начала терапии. Тем самым выбор противовирусной терапии в реальной клинической практике ложится на врача и может быть подкреплён только клиническими рекомендациями по лечению коронавирусных инфекций и накопленным опытом применения тех или иных препаратов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, et al. Middle East Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(6):584-94. doi: 10.1056/NEJMs1408795
2. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-23. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
3. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):181-93. doi: 10.1016/j.chom.2016.01.007
4. Tseng C-TK, Huang C, Newman P, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of mice transgenic for the human Angiotensin-converting enzyme 2 virus receptor. *J Virol*. 2007;81(3):1162-73. doi: 10.1128/JVI.01702-06
5. Kim Y-I, Kim S-G, Kim S-M, et al. Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets. *Cell Host Microbe*. April 2020:S1931-3128(20)30187-6. doi: 10.1016/j.chom.2020.03.023
6. Chang D, Mo G, Yuan X, et al. Time Kinetics of Viral Clearance and Resolution of Symptoms in Novel Coronavirus Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. March 2020. doi: 10.1164/rccm.202003-0524LE
7. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. April 2020. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1
8. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
9. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(3):149-50. doi: 10.1038/d41573-020-00016-0
10. Chen X, Zhang Y, Zhu B, et al. Associations of clinical characteristics and antiviral drugs with viral RNA clearance in patients with COVID-19 in Guangzhou, China: a retrospective cohort study. *medRxiv*. January 2020:2020.04.09.20058941. doi: 10.1101/2020.04.09.20058941
11. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection – a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):727-32. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199
12. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):181-93. doi: 10.1016/j.chom.2016.01.007
13. Blaising J, Polyak SJ, Pêcheur E-I. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: An update. *Antiviral Res*. 2014;107:84-94. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.04.006

14. Kadam RU, Wilson IA. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol. *Proc Natl Acad Sci.* 2017;114(2):206LP-214. doi: 10.1073/pnas.1617020114
15. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* April 2020. doi: 10.1001/jama.2020.6019
16. Ge Y, Tian T, Huang S, et al. A data-driven drug repositioning framework discovered a potential therapeutic agent targeting COVID-19. *bioRxiv.* January 2020:2020.03.11.986836. doi: 10.1101/2020.03.11.986836
17. Kong R, Yang G, Xue R, et al. COVID-19 Docking Server: An interactive server for docking small molecules, peptides and antibodies against potential targets of COVID-19. February 2020. <http://arxiv.org/abs/2003.00163>
18. Vankadari N. Arbidol: A potential antiviral drug for the treatment of SARS-CoV-2 by blocking the trimerization of viral spike glycoprotein? *Int J Antimicrob Agents.* 2020:105998. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105998
19. Хамитов Р.А., Логинова С.Я., Шукина В.Н. и др. Противовирусная активность арбидола и его производных в отношении возбудителя тяжелого острого респираторного синдрома в культурах клеток. *Вопросы вирусологии.* 2008;53(4):9-13 [Khamitov RA, Loginova SA, Shchukina VN, et al. Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures. *Vopr Virusol.* 2008;53(4):9-13 (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=11570757>
20. Глушков РГ. Лекарственное средство для лечения атипичной пневмонии. Патент РФ на изобретение № RU 2 256 451C1. 21.04.2004 [Glushkov RG. A drug for the treatment of SARS. RU patent 2 256 451C1. April 21, 2004 (In Russ.)].
21. Guan W, Du Q-L, Jiang H-M, et al. Comparison of inhibitory effects of arbidol and Lianhuaqingwen capsules on middle east respiratory syndrome coronavirus in vitro and in vivo. *Guangdong Med J.* 2018;39(23):3454-58. doi: 10.13820/j.cnki.gdyx.20181221.014
22. Wu C, Liu Y, Yang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B.* 2020. doi: 10.1016/j.apsb.2020.02.008
23. Brooks MJ, Burtseva EI, Ellery PJ, et al. Antiviral activity of arbidol, a broad-spectrum drug for use against respiratory viruses, varies according to test conditions. *J Med Virol.* 2012;84(1):170-81. doi: 10.1002/jmv.22234
24. Hu L, Chen S, Fu Y, et al. Risk Factors Associated with Clinical Outcomes in 323 COVID-19 Patients in Wuhan, China. *medRxiv.* January 2020:2020.03.25.20037721. doi: 10.1101/2020.03.25.20037721
25. Lu R, Wang J, Li M, et al. SARS-CoV-2 detection using digital PCR for COVID-19 diagnosis, treatment monitoring and criteria for discharge. *medRxiv.* January 2020:2020.03.24.20042689. doi: 10.1101/2020.03.24.20042689
26. Shen K-L, Yang Y-H, Jiang R-M, et al. Updated diagnosis, treatment and prevention of COVID-19 in children: experts' consensus statement (condensed version of the second edition). *World J Pediatr.* April 2020:1-8. doi: 10.1007/s12519-020-00362-4
27. Wang Z, Yang B, Li Q, et al. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* March 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa272
28. Liu Q, Fang X, Tian L, et al. The effect of Arbidol Hydrochloride on reducing mortality of Covid-19 patients: a retrospective study of real world data from three hospitals in Wuhan. *medRxiv.* April 2020:2020.04.11.20056523. doi: 10.1101/2020.04.11.20056523
29. Shi Q, Zhao K, Yu J, et al. Clinical characteristics of 101 COVID-19 nonsurvivors in Wuhan, China: a retrospective study. *medRxiv.* April 2020:2020.03.04.20031039. doi: 10.1101/2020.03.04.20031039
30. Liu Y, Sun W, Li J, et al. Clinical features and progression of acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease 2019. *medRxiv.* February 2020:2020.02.17.20024166. doi: 10.1101/2020.02.17.20024166
31. Zhu Z, Lu Z, Xu T, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *J Infect.* April 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.060
32. Deng L, Li C, Zeng Q, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *J Infect.* March 2020:S0163-4453(20)30113-4. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.002
33. Jun C, Yun L, Xiuhong X, et al. Efficacies of lopinavir/ritonavir and abidol in the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Chinese J Infect Dis.* 2020;38(00):E008-E008. doi: 10.3760/CMAJ.CN311365-20200210-00050
34. Zhou Q, Wei X-S, Xiang X, et al. Interferon-a2b treatment for COVID-19. *medRxiv.* January 2020:2020.04.06.20042580. doi: 10.1101/2020.04.06.20042580
35. Li Y, Xie Z, Lin W, et al. An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.03.19.20038984
36. Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv.* January 2020:2020.03.17.20037432. doi: 10.1101/2020.03.17.20037432
37. Runan W, Nanhong Z, Xiangao J, et al. Early antiviral therapy of abidol combined with lopinavir/ritonavir and recombinant interferon α -2b for patients with COVID-19 in Zhejiang: A multicenter prospective study. *Chinese J Clin Infect Dis.* 2020;13(01):9-15. doi: 10.3760/CMAJ.ISSN.1674-2397.2020.01.003
38. Shi Q, Zhou Q, Wang X, et al. Potential Effectiveness and Safety of Antiviral Agents in Children with Coronavirus Disease 2019: A Rapid Review and Meta-Analysis. *medRxiv.* April 2020:2020.04.13.20064436. doi: 10.1101/2020.04.13.20064436

Поступила 30.04.2020

Роль витамина D при сезонных острых респираторных вирусных инфекциях и COVID-19

Е.А. Пигарова, А.А. Поваляева, Л.К. Дзеранова, Л.Я. Рожинская, Н.Г. Мокрышева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Существование связи между дефицитом витамина D и восприимчивостью к инфекционным заболеваниям предположено более 100 лет назад. Эпидемиологические исследования демонстрируют сильную связь между сезонными колебаниями уровня витамина D и частотой различных инфекционных заболеваний, включая септический шок, острые респираторные инфекции и грипп. Наше понимание метаболизма витамина D и его внескелетных функций значительно улучшилось за последние три десятилетия, а открытие того факта, что рецептор витамина D и 1 α -гидроксилаза, фермент, необходимый для превращения витамина D в его активную форму, присутствуют в клетках иммунной системы, произвело революцию в этой области. Недавние исследования показали, что витамин D регулирует экспрессию специфических эндогенных антимикробных пептидов в иммунных клетках, модулирует иммунный ответ и течение аутоиммунных процессов. Эти действия свидетельствуют о потенциальной роли витамина D в модулировании иммунного ответа на различные инфекционные заболевания. Публикация посвящена обзору имеющихся в литературе данных об особенностях влияния витамина D на иммунитет, его возможностей в профилактике и лечении вирусных заболеваний с особым фокусом на COVID-19.

Ключевые слова: витамин D, колекальциферол, холекальциферол, COVID-19, коронавирусная инфекция, VDR, иммунитет, острый респираторный дистресс-синдром, CYP28B1.

Для цитирования: Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К. и др. Роль витамина D при сезонных острых респираторных вирусных инфекциях и COVID-19. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (11): 98–105. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000785

The role of vitamin D in seasonal acute respiratory viral infections and COVID-19

E.A. Pigarova, A.A. Povalyaeva, L.K. Dzeranova, L.Y. Rozhinskaya, N.G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

A link between vitamin D deficiency and susceptibility to infectious diseases was suggested over a hundred years ago. Epidemiological studies show a strong association between seasonal fluctuations in vitamin D levels and the incidence of various infectious diseases, including septic shock, acute respiratory infections, and influenza. Our understanding of vitamin D metabolism and its extra-skeletal functions has improved significantly over the past three decades, and the discovery that the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase, an enzyme needed to convert vitamin D to its active form, is present in the cells of the immune system, revolutionized in this area. Recent studies have shown that vitamin D regulates the expression of specific endogenous antimicrobial peptides in immune cells, modulates the immune response and the course of autoimmune processes; these actions indicate the potential role of vitamin D in modulating the immune response to various infectious diseases. This publication reviews the literature on the effects of vitamin D on immunity, its potential in the prevention and treatment of viral diseases, with a particular focus on COVID-19.

Keywords: vitamin D, cholecalciferol, COVID-19, coronavirus infection, VDR, immunity, acute respiratory distress syndrome, CYP28B1.

For citation: Pigarova E.A., Povalyaeva A.A., Dzeranova L.K., et al. The role of vitamin D in seasonal acute respiratory viral infections and COVID-19. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (11): 98–105. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000785

ИЛ – интерлейкин

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

DBP – белок-носитель, связывающий витамин D

VDR – рецептор витамина D

TLR – Toll-подобный рецептор

25(OH)D – кальцидиол, 25-гидроксикальциферол витамина D

1,25(OH)₂D – кальцитриол, активный метаболит 1,25-дигидроксивитамина D₃

Введение

Существование связи между дефицитом витамина D и восприимчивостью к инфекционным заболеваниям предположено более 100 лет назад. Отмечено, что дети с рахитом чаще страдают от инфекций дыхательной системы, и это привело к появлению термина «рахитическое легкое» [1]. Выделение витамина D₃ из масла печени трески, которое использовалось для лечения туберкулеза в 1930-х годах, привело к его широкому применению в лечении и профилактике туберкулеза до введения антиинфекционной химиотерапии в 1950-х годах [2]. В последнее время эпидемиологические исследования продемонстрировали сильную связь между сезонными колебаниями уровня витамина D и частотой раз-

личных инфекционных заболеваний, включая септический шок [3], острые респираторные инфекции и грипп [4].

Наше понимание метаболизма витамина D и его внескелетных функций значительно улучшилось за последние три десятилетия. Открытие того факта, что рецептор витамина D (VDR) и 1 α -гидроксилаза, фермент, необходимый для превращения витамина D в его активную форму, присутствуют в клетках иммунной системы, включая циркулирующие мононуклеарные клетки [5], произвело революцию в этой области. Недавние исследования показали, что витамин D регулирует экспрессию специфических эндогенных антимикробных пептидов в иммунных клетках, модулирует иммунный ответ и течение аутоиммунных процессов; эти действия свидетельствуют о потенциальной роли витамина D в

модулировании иммунного ответа на различные инфекционные заболевания [5, 6].

В настоящее время мир переживает третью эпидемию коронавирусной инфекции (CoV). Новая эпидемия CoV-инфекции началась в Ухане, провинция Хубэй (Китай), в конце 2019 г. Заболевание первоначально называлось 2019-nCoV [7], но в дальнейшем Всемирной организацией здравоохранения 11 февраля 2020 г. переименовано в COVID-19. Предыдущие эпидемии CoV включают тяжелый острый респираторный синдром – SARS-CoV, который начался в Китае в 2002 г. [8], и ближневосточный респираторный синдром – MERS-CoV, появившийся в 2012 г. [9]. Все эти эпидемии начались с заражения животных или животные являлись резервуаром для коронавирусной инфекции. Смертность составила >10% для SARS и >35% – для MERS [10]. Непосредственная причина смерти обычно – тяжелая атипичная пневмония [11]. Пневмония также обычно являлась причиной смерти людей, у которых развивается грипп, хотя уровень смертности ниже (1–3%) [12, 13].

Учитывая огромное экономическое влияние эпидемий CoV, необходимо найти способы снижения риска заражения, осложнений и смерти, которые можно легко применять для больших групп населения при низких затратах. При этом витамин D может быть одним из таких кандидатов. Статья посвящена обзору имеющихся в литературе данных об особенностях влияния витамина D на иммунитет, его возможностей в профилактике и лечении вирусных заболеваний, в том числе с прицелом на COVID-19.

Метаболизм витамина D в организме

Витамин D поступает в организм из двух источников: путем синтеза в коже под воздействием ультрафиолетового излучения из предшественника 7-дегидрохолестерина в колекальциферол (D_3), а также через пищу в виде животного колекальциферола (D_3) и растительного эргокальциферола (D_2). Метаболические пути, общие для обеих форм, включают: 25-гидроксилирование до кальцитриола – $25(OH)D$, которое производится ферментами печени CYP2R1 и CYP27A1 (цитохром P450-ассоциированные 25-гидроксилазы), после чего вторым этапом следует 1 α -гидроксилирование до активного метаболита 1,25-дигидроксивитамина D_3 [кальцитриол, $1,25(OH)_2D$], катализируемого ассоциированной с цитохромом P450 1 α -гидроксилазой (CYP27B1), ферментом, присутствующим в почках, но также и в других экстракренальных тканях, включая иммунные клетки [5, 14]. Благодаря наличию петли обратной отрицательной связи метаболическая активация колекальциферола и эргокальциферола с ними катаболические реакции строго регулируются. Положительными регуляторами продукции $1,25(OH)_2D$ являются паратгормон и уровень кальция, а отрицательными – уровень фосфата и фактор роста фибробластов-23. Все они влияют на активность 1 α -гидроксилазы [15, 16].

Сведения об авторах:

Поваляева Александра Александровна – ассистент Центра аккредитации и симуляционного обучения Института высшего и дополнительного профессионального образования. ORCID: 0000-0002-7634-5457

Дзеранова Лариса Константиновна – д.м.н., гл. науч. сотр. отд-ния нейроэндокринологии и остеопатий. ORCID: 0000-0002-0327-4619

Рожинская Людмила Яковлевна – д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отд-ния нейроэндокринологии и остеопатий. ORCID: 0000-0001-7041-0732

Мокрышева Наталья Георгиевна – чл.-кор. РАН, д.м.н., дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-9717-9742

В отличие от почечной формы, CYP27B1, присутствующий в иммунных клетках, не регулируется с помощью передачи сигналов от паратгормона, фактора роста фибробластов-23, кальция или фосфата, но стимулируется цитокинами, такими как фактор некроза опухоли α и интерферон γ [17, 18]. В свою очередь, CYP27B1 в кератиноцитах активируется в ответ на повреждение и активацию Toll-подобного рецептора (TLR) [17]. Экстракренальная экспрессия этого фермента может также стимулироваться альтернативными рецепторами распознавания патогенов [19]. Регуляция экстракренальной 1 α -гидроксилазы сильно зависит от концентрации циркулирующего $25(OH)D$ [18].

Оба метаболита, $25(OH)D$ и $1,25(OH)_2D$, транспортируются в кровотоке белком-носителем, связывающим витамин D (DBP), с более высокой аффинностью к этому транспортеру для $25(OH)D$ [18]. Дегградация обоих метаболитов катализируется CYP24A1, мультикаталитическим ферментом, который приводит к 24-гидроксилированию и образованию $24,25(OH)_2D$ и $1,24,25(OH)_3D$, которые впоследствии превращаются в кальцитроевую кислоту [15]. Циркулирующий кальцитриол также может быть преобразован CYP24A1 в неактивный $1,25(OH)_2D$ -26,23-лактон и $24,25(OH)_2D$ [18].

Некоторые метаболиты, такие как 3-эпимеры, открытые в кератиноцитах человека в 1994 г., образующиеся при эпимеризации C-3 в кольцо A из $25(OH)D$, $1,25(OH)_2D$ и $24,25(OH)_2D$, имеют лишь немного более слабую биологическую активность, чем $1,25(OH)_2D$ [20].

Геномное и негеномное действие витамина D

Витамин D влияет на клеточные обменные и регуляторные процессы через геномные и негеномные пути. Главным образом он действует посредством связывания со своим рецептором VDR, а затем, после дополнительного образования гетеродимера с ретиноидным рецептором X (RXR) и транслокации в ядро, связывается с чувствительными к витамину D элементами в структуре ДНК (VDRE), что обеспечивает транскрипцию различных генов. Помимо гомеостаза кальция и костного метаболизма витамин D генерирует много внеклеточных эффектов через VDR, который присутствует в большинстве тканей организма [21]. Активация этого рецептора является основой для регуляции приблизительно 3% генома человека. Через этот механизм витамин D оказывает воздействие на иммунные и неврологические функции и играет положительную роль в дерматологических, сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных заболеваниях, противораковой защите и аутоиммунных заболеваниях [21, 22].

Негеномный путь заключается в инициации быстрых реакций через воздействие на структуры клеточных мембран и также отмечен для гормонов щитовидной железы, эстрогенов и кортикостероидов [22]. Предположительно, витамин D внегеномно действует через $1,25(OH)_2D$ -связанный с мембраной стероидсвязывающий белок быстрого ответа, также известный как белок стресса эндоплазматического ретикулаума 57, через который витамин D регулирует быстрый отток кальция из клеток и активность кальций-активируемых каналов для хлора [23]. Также негеномные реакции на кальцитриол опосредуются через системы фосфолипазы C,

Контактная информация:

Пигарова Екатерина Александровна – д.м.н., и.о. дир. Института высшего и дополнительного профессионального образования. Тел.: +7(910)443-35-57; e-mail: kpigarova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6539-466X

протеинкиназы С и фосфатидилинозитол-3'-киназы, инициируя открытие кальциевых каналов и передачу сигнала на Ras/MAPK [18, 23].

Как обнаружено в последние годы, полиморфизмы в некоторых ферментах и белках, связанных с витамином D, таких как CYP28B1, CYP2R1, CYP24A1, DBP и VDR (наиболее изученные полиморфизмы FokI, TaqI, ApaI и BsmI), могут влиять на восприимчивость людей в том числе к инфекционным заболеваниям и их осложнениям, реакцию на противовирусное лечение [18].

Эпидемиология дефицита и недостатка витамина D

Исследования последнего десятилетия, когда появилась возможность точного и быстрого определения витамина D в крови, сигнализируют о мировой пандемии дефицита и недостаточности витамина D, в том числе на территории Российской Федерации [24, 25]. Более 50–92% населения в разных странах мира имеют уровни витамина D <30 нг/мл, что расценивается как недостаточные. В Европе концентрации 25(OH)D в сыворотке крови <12,5 и <20 нг/мл, отражающие выраженный дефицит и дефицит витамина соответственно, зарегистрированы у 13,0 и 40,4% общей численности населения, а в США, где функционирует программа добавления витамина D в продукты и широко распространен прием его как добавки к пище, – у 6,7 и 26,0% жителей соответственно [25, 26].

Объяснением такого широкого распространения низких уровней витамина является то, что только 20% нашего запаса витамина D мы потребляем с пищей. Ожидается, что оставшиеся 80% будут образовываться в нашей коже от ультрафиолетового излучения солнца. В отличие от рекомендаций 1960-х годов, где для профилактики рахита назначались дозировки витамина D от 4000 до 5000 МЕ/сут, наша диета сегодня бедна дикой рыбой (которая в 10 раз богаче витамином D, чем выращенная фермерским способом), дикими яйцами и свежим молоком. Сейчас дети играют, а люди целый день работают в помещении, а для предотвращения меланомы используется мощная солнцезащитная косметика – все это обуславливает высокую распространенность дефицита витамина D даже в солнечных странах [27, 28].

Дефицит витамина D также описывается как пандемия, особенно в Европе, независимо от возраста, этнической принадлежности и широты. Недавние данные показали, что 40% европейцев испытывают дефицит витамина D – уровень 25(OH)D <20 нг/мл. Выявлена значимая ассоциация между распространенностью дефицита витамина D в наиболее часто поражаемых COVID-19 странах и широтой их географического расположения. Дефицит витамина D чаще встречается в странах с субтропической и средней широтой, чем в странах с тропической и высокой широтой. Чаще всего страдают страны с выраженным дефицитом витамина D (уровни менее 10 нг/мл): субтропические (Саудовская Аравия – 46%, Катар – 46%, Иран – 33,4%, Чили – 26,4%) и средних широт (Франция – 27,3%, Португалия – 21,2%, Австрия – 19,3%). В некоторых странах с высокими широтами, например в Норвегии, Финляндии, Швеции, Дании и Нидерландах, частота выявления выраженного дефицита витамина D составляет почти 0%, что обусловлено особенностями питания (жирные сорта дикой морской рыбы) и программами по дополнительному приему витамина D в виде витаминных добавок [29].

Многими странами для контроля пандемии COVID-19, уменьшения нагрузки на систему здравоохранения внедрены

меры по самоизоляции жителей с введением жестких мер по ее контролю. Данные меры, вне всякого сомнения, могли внести и свой негативный вклад в общую распространенность низких уровней витамина D.

Витамин D и острые респираторные вирусные инфекции

За последние 20 лет многие исследователи неоднократно отмечали, что витамин D обладает антимикробной активностью не только против туберкулеза, но и против широкого круга острых респираторных патогенов. В систематическом обзоре 2013 г. D. Jolliffe и соавт. определили 25 подходящих обсервационных исследований (4 перекрестных, 8 контрольных, 13 когортных) витамина D и острых респираторных заболеваний [30]. Авторы обнаружили, что в этих исследованиях преимущественно сообщалось о статистически значимых связях между низким статусом витамина D и повышенным риском острых респираторных вирусных инфекций как верхних, так и нижних дыхательных путей. В исследованиях участвовало большое число людей всех возрастов, различных географических регионов с широким распределением сывороточных уровней 25(OH)D. Когортные исследования являлись многочисленными и тем самым подтвердили, что дефицит витамина D действительно предшествовал возникновению острых респираторных вирусных инфекций, обратная причинно-следственная связь крайне маловероятна.

Витамин D имеет множество механизмов, с помощью которых снижает риск инфекции и смерти от инфекционных заболеваний. Эти механизмы можно сгруппировать в три категории: физический барьер, клеточный (врожденный) иммунитет и адаптивный иммунитет. При этом четкие функции витамина D в иммунной системе трудно определить, поскольку иммунный ответ не является статическим процессом и зависит в том числе от стадии инфекции.

Физический барьер

Витамин D помогает поддерживать плотные соединения, щелевые и адгезивные соединения (например, E-кадгерин) [31]. В нескольких статьях обсуждается, как вирусы нарушают целостность соединения, увеличивая вероятность заражения вирусами и другими микроорганизмами. Это действие вирусов – важная причина, по которой вирусные инфекции переходят в пневмонию [32, 33].

Клеточный (врожденный) иммунитет

Врожденный иммунный ответ может быть определен в целом как неспецифический, хотя он является первой линией защиты от инфекционных агентов и инициирует презентацию антигена иммунокомпетентным клеткам. Витамин D через генерацию 1,25-дигидроксивитамина D усиливает естественный клеточный иммунитет частично за счет индукции антимикробных пептидов, человеческого кателицидина LL-37 и дефенсинами [34, 35].

Кателицидины проявляют прямую антимикробную активность против целого ряда микробов, включая грамположительные и грамотрицательные бактерии, оболочечные или безоболочечные вирусы и грибы. В исследованиях на клеточных культурах витамин D проявлял противовирусную эффективность, особенно в отношении оболочечных вирусов, к которым относится и COVID-19. Эти пептиды убивают вторгающиеся патогены, нарушая их клеточные мембраны, и могут нейтрализовать биологическую активность их эндотоксинов [34, 36]. В доклинических исследованиях 1,25(OH)₂D через кателицидин снижал репликацию

Таблица 1. Влияние витамина D на клетки приобретенного иммунного ответа

- CD4+ Т-лимфоциты (↓ Т-эффекторные: Т-регуляторные)
- CD8+ Т-лимфоциты (↓ Тс1, Тс2 и Тс17)
- γ-, δ-Лимфоциты (↓ ИФН-γ)
- В-лимфоциты (↓ пролиферации, ↓ плазматических клеток, ↓ IgM, ↓ IgD, ↓ IgE, ↑ ИЛ-10, ↑ IgG4, индукция апоптоза)

Дендритные клетки (↓ костимуляторных молекул, ↓ комплексов гистосовместимости II типа, ↓ CCL17/CCL22, ↓ провоспалительных цитокинов, ↑ ИГПТЗ, ↑ PDL1, ↑ ИЛ-10)

Примечание. Ig – иммуноглобулин, CCL – хемокиновый лиганд, ИГПТЗ – иммуноглобулиноподобный транскрипт 3, PDL1 – лиганд запрограммированной смерти 1.

вируса гриппа А, уменьшал репликацию ротавируса как *in vitro*, так и *in vivo*, а в клинических исследованиях отмечено, что добавление 4000 МЕ/сут витамина D уменьшало инфекцию вирусом лихорадки денге [36].

Критическими точками для врожденного иммунного ответа являются TLR, которые присутствуют в макрофагах, полиморфно-ядерных клетках, моноцитах и эпителиальных клетках. TLR распознают молекулы патогенов, например липополисахариды бактерий или вирусные нуклеиновые кислоты и белки. Такие активированные TLR высвобождают цитокины, которые индуцируют активные формы кислорода и антимикробные пептиды, кателицидины и дефенсины [18, 37]. Некоторые типы TLR влияют или зависят от индукции VDR. Например, экспрессия корцептора TLR4, костимулирующей молекулы CD-14, индуцируется под действием 1,25(OH)₂D в моноцитах и эпидермальных кератиноцитах. В свою очередь, повышенная экспрессия CYP27B1 в макрофагах является результатом действия антимикробных пептидов, что в свою очередь стимулирует TLR2 [38]. Как показали С. Greiller и соавт. [39], лигирование гетеродимера TLR2/1 в макрофагах активирует CYP27B1, подобно лигированию TLR8 агонистом этого рецептора или TLR4 липополисахаридом.

Воспалительные цитокины фактор некроза опухоли α и интерлейкины – ИЛ-1β, 6 и 12 продуцируются на ранней стадии врожденного иммунного ответа. Эти цитокины помимо прочего индуцируют синтез белков острой фазы и способствуют привлечению и активации клеток адаптивного иммунного ответа и ИЛ-15, которые генерируют нейтрофилы и естественные клетки-киллеры [39].

Приобретенный (адаптивный) иммунитет

Адаптивная иммунная система учится вырабатывать высокоспецифичные иммунные ответы, направленные на широкий спектр антигенов, включая микробные, экологические, опухолевые и даже собственные антигены. Ее работа характеризуется созданием иммунологической памяти, которая определяется как способность более эффективно и быстро реагировать на антигены, которые встречались ранее. Таким образом, адаптивные иммунные ответы чрезвычайно эффективны и необходимы для обеспечения защитного иммунитета к ряду патогенных микроорганизмов. Они могут, однако, также привести к развитию патологических состояний из-за неадекватных реакций на собственные антигены или безвредные антигены в нашей среде, такие как аллергены [5].

Первичная эффекторная клетка адаптивного иммунного ответа – лимфоциты, основными категориями которых являются антителопродуцирующие В- и Т-лимфоциты, которые далее подразделяются на CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты. Важно отметить, что эти разные классы лимфоцитов специализированы для реагирования на конкретные патологические проблемы и запуском уникальные пространственно-временные реакции.

А. Handel и соавт. определили, что Т-лимфоциты содержат тысячи геномных сайтов связывания VDR, что указывает на способность витамина D интенсивно модулировать транскрипцию генов в этих клетках [40]. Более того, показано, что активация Т-лимфоцитов увеличивает экспрессию VDR и индуцирует экспрессию CYP27B1 как в CD4+ [41], так и в CD8+ Т-лимфоцитах [42]. Влияние витамина D на клетки приобретенного иммунного ответа суммировано в табл. 1.

В разных исследованиях влияния дефицита витамина D на эффективность вакцинирования против различных вирусов, в частности вирусов гриппа, показано, что низкие уровни витамина D могут снижать иммунный ответ вакцины, а их коррекция потенциально улучшает эффективность вакцинации против гриппа. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить влияние дефицита витамина D на отдельные штаммы вакцины [43].

Особенности патогенеза COVID-19 и влияние на них витамина D

Коронавирусы представляют собой оболочечные РНК-вирусы, пик инфекции обычно наступает зимой, а причиной смерти обычно является вирусная или вирусно-бактериальная пневмония [44]. Человеческий кателицин может снижать выработку провоспалительных цитокинов в легких мышей, инфицированных оболочечными вирусами, что подразумевает прямое противовирусное действие [34]. Клиническое исследование пациентов с астмой показало, что применение кальцитриола снижало риск острых респираторных инфекций, связанных с увеличением LL-37 [45].

Общие симптомы инфекции COVID-19 включают лихорадку, кашель и миалгию или общую слабость. По данным С. Huang и соавт., большое число пациентов испытывали тяжелые осложнения, включающие острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), – 29%; 32% пациентов нуждались в поступлении в отделение интенсивной терапии, а 15% умерли [46]. В другом сообщении, N. Chen и соавт., включавшем анализ 99 случаев, у 17% пациентов развился ОРДС, из них 11% стало хуже в течение нескольких дней, и они умерли [47]. В конце мая 2020 г. отмечено, что показатели смертности от COVID-19 в России в 7,4 раза ниже, чем по миру в целом, а для Москвы составляют 1,3%, что даже при учете погибших пациентов с положительным тестом на вирус, но без симптомов пневмонии не превышает 2,8% [48].

Патогенез COVID-19 все еще остается недостаточно ясным, нет терапевтических средств с доказанной эффективностью, хотя эмпирико-патогенетический опыт лечения, безусловно, накапливается. Так, показано, что основой патогенеза тяжелых форм с развитием ОРДС является «цитокиновый шторм», включающий значительное выделение провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, фактора некроза опухолей α и ИЛ-12 [49]. Примечательно, что по-

вышение С-реактивного белка, являющегося суррогатным маркером системного воспаления и «цитокинового шторма», связано с дефицитом витамина D [50].

В аутопсийных образцах легких пациентов, умерших от тяжелой инфекции COVID-19, гистологическое исследование показало двустороннее диффузное альвеолярное повреждение с клеточными фибромиксоидными экссудатами, обнаружены мононуклеарные воспалительные лимфоциты, что является морфологическим последствием «цитокинового шторма». Анализ иммунных характеристик пациентов с COVID-19 обнаружил, что aberrантные патогенные Т-клетки и воспалительные моноциты с большим количеством секретирующих цитокинов могут спровоцировать воспалительный шторм [51].

Также важно, что витамин D участвует в двух других критических регуляторных системах. Например, гиповитаминоз D способствует повышению активности ренин-ангиотензиновой системы, хроническая активация которой может привести к сердечно-сосудистой патологии и снижению функции легких [52]. Недавно T. Hanff и соавт. предположили, что лекарственные препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему, могут увеличивать мембранные уровни ангиотензинпревращающего фермента 2, увеличивая доступные ворота для инфекции COVID-19 [53]. Считается, что инфекция COVID-19 снижает функцию ангиотензинпревращающего фермента 2, что приводит к токсическому избыточному накоплению ангиотензина II, которое, в свою очередь, может способствовать развитию ОРДС или молниеносного миокардита. Другой характерной особенностью тяжелой формы COVID-19 является коагулопатия. У пациентов с крайне тяжелой формой заболевания обнаружен более высокий уровень D-димера, что указывает на преимущественно протромботический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [54]. Подтверждено, что микрососудистый тромбоз обнаружен в тканях легких пациентов с COVID-19, при этом дефицит витамина D коррелировал с повышенным риском развития такого тромбоза, а витамин D контролирует экспрессию нескольких генов, относящихся к клеточной пролиферации, дифференцировке, апоптозу и ангиогенезу [55].

Таким образом, влияние витамина D на иммунную систему могло бы противодействовать COVID-19 на различных уровнях: предотвращение попадания вируса в организм, модуляция иммунного ответа со снижением развития «цитокинового шторма» и усиление иммунологической памяти с помощью приобретенного иммунитета, что особенно важно в предотвращении второй волны и повышении эффективности вакцинации.

Исследования витамина D при COVID-19

Несколькими группами исследователей обращено внимание на связь COVID-19 с дефицитом витамина D. В поперечном исследовании в Европе смертность от COVID-19 в значительной степени связана со статусом витамина D в разных популяциях [56, 57].

Если обратиться на сайт <https://clinicaltrials.gov/>, то можно по ключевым словам найти 7 проводимых или заявляемых к проведению исследований витамина D при COVID-19, три из которых относятся к рандомизированным клиническим исследованиям (РКИ). Безусловно, подтверждение причинно-следственной связи возможно только после проведения РКИ, но данные уже проведенных одномоментных исследований представляют не меньший интерес.

Группа итальянских исследователей под руководством A. D'Avolio ретроспективно провела исследование уровней 25(OH)D в крови, полученные от группы пациентов из Швейцарии. В этой когорте пациентов у лиц с подтвержденным COVID-19 (медиана 11,1 нг/мл) обнаружены значительно более низкие уровни 25(OH)D ($p=0,004$) по сравнению с небольшими пациентами (24,6 нг/мл); это также подтверждено стратификацией пациентов по возрасту старше 70 лет [58].

Используя базу данных трех больниц в странах Южной Азии, M. Alipio провел ретроспективное многоцентровое исследование 212 случаев с лабораторно подтвержденной инфекцией COVID-19 [59]. Из общего числа случаев 49 (23,1%) определены как легкие, 59 (27,8%) – средней тяжести, 56 (26,4%) – тяжелые, а 48 (22,6%) – критические. Средний уровень 25(OH)D составил 23,8 нг/мл: у пациентов с легким течением – 31,2 нг/мл, средней тяжести – 27,4 нг/мл, тяжелого течения – 21,2 нг/мл и 17,1 нг/мл для критически больных пациентов, что являлось статистически значимыми различиями для всех клинических вариантов ($p<0,001$).

В другом исследовании из Индонезии авторы оценивали различные факторы, связанные со смертностью от COVID-19. Результаты показали, что большинство случаев смерти связано с мужским полом и пожилым возрастом, наличием ранее выявленных патологических состояний здоровья и низким уровнем витамина D. При контроле возраста, пола и сопутствующей патологии статус витамина D оказался тесно связан со смертельным исходом при COVID-19 [60].

Таким образом, возможная связь между выраженным дефицитом витамина D, тяжестью течения и смертностью, связанной с COVID-19, с учетом редких побочных эффектов и высокой безопасности, прием препаратов витамина D и/или обогащение пищи признаются многими врачами и исследователями как многообещающая вспомогательная терапия для этих двух проблем общественного здравоохранения во всем мире [29]. Исследования статуса витамина D и полиморфизмов VDR у пострадавших могут помочь объяснить «необычное поведение» распространения SARS-CoV-2 и огромное разнообразие клинических проявлений и исходов COVID-19 [61].

Лечение и профилактика дефицита/недостаточности витамина D

Нет сомнений в том, что РКИ крайне необходимы, чтобы помочь выяснить, есть ли особая роль витамина D при COVID-19, но данные таких исследований при других бактериальных и вирусных инфекциях дают надежду на их подтверждение. В арсенале врача, имеющегося для использования в настоящее время, есть принятые профессиональными сообществами клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению дефицита витамина D. Согласно современным научным знаниям, нормальными уровнями 25(OH)D в сыворотке крови признаны 30–100 нг/мл, с целевыми значениями от 40 до 60 нг/мл, позволяющие избежать долгосрочных негативных последствий для здоровья [25, 62, 63]. Выраженный дефицит витамина D присутствует при уровнях 25(OH)D <20 нг/мл, при уровнях между 21–29 нг/мл – недостаточность витамина D.

Для достижения уровней 25(OH)D в крови >30 нг/мл в большинстве случаев в современных условиях необходим дополнительный прием добавок витамина D. Рекомендуемым препаратом для лечения дефицита витамина D является колекальциферол (D_3), что объясняется сравнительно большей эффективностью колекальциферола в сравнении с

Таблица 2. Схемы назначения препаратов витамина D

При дефиците витамина D (<20 нг/мл) насыщающая доза – 400 000 МЕ:

ежедневный прием – 7000 МЕ в течение 8 нед

При недостаточности витамина D (20–29 нг/мл) насыщающая доза – 200 000 МЕ:

ежедневный прием – 7000 МЕ в течение 4 нед

Профилактика дефицита/недостаточности и поддержание целевых уровней витамина D (30–60 нг/мл):

ежедневный прием – 1000–2000 МЕ постоянно

эргокальциферолом (D₂) в достижении и сохранении целевых уровней 25(OH)D в сыворотке крови [64].

Согласно Клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых [40] лечение дефицита витамина D (<20 нг/мл) у взрослых рекомендуется начинать с суммарной насыщающей дозы колекальциферола 400 000 МЕ, а для недостаточности витамина D (20–29 нг/мл) – с 200 000 МЕ, с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы. Насыщение может проводиться с использованием различных схем терапии (табл. 2).

Средства, содержащие колекальциферол, могут выпускаться в различных формах (водный и масляный раствор, капсулы, таблетки) и дозировках, а также могут быть зарегистрированы в качестве лекарственных средств или БАД.

К заслуживающим внимания средствам, содержащим колекальциферол, можно отнести биологически активные добавки линейки ДЕТРИМАКС®.

ДЕТРИМАКС® выпускается в виде таблеток с риской, содержащих витамин D в дозировке 1000 и 2000 МЕ, и масляного раствора (ДЕТРИМАКС® Актив), содержащего в 1 капле 500 МЕ витамина D₃. Масляный раствор ДЕТРИМАКС® Актив не содержит сахара, ароматизаторов, красителей и Е-добавок. Важной особенностью ДЕТРИМАКС® Актив является наличие удобной помпы-дозатора, позволяющей точно и быстро отмерить необходимую дозу витамина D без переворачивания флакона, что снижает вероятность проливания. Помпа-дозатор делает неосуществимым случайное увеличение дозы. Линейка ДЕТРИМАКС® предназначена для воспол-

нения ежедневной потребности организма человека в витамине D и поддержания его на достаточном уровне.

Заключение

Недавние исследования показали высокую распространенность недостаточности и явного дефицита витамина D среди людей во всем мире. По мере того как наши знания о внескелетных функциях витамина D продолжают расти, клиническая значимость поддержания достаточных сывороточных уровней витамина D становится все более очевидной. Исследования ясно показывают, что витамин D вне сомнения – часть сложных процессов, влияющих на иммунный ответ. Таким образом, оценку состояния витамина D и поддержание оптимального его уровня в сыворотке крови следует рассматривать одним из приоритетов улучшения состояния общепопуляционного здоровья, в том числе в рамках борьбы с инфекционными заболеваниями. Результаты представленных исследований также не исключают предпосылок для включения витамина D в качестве адъюванта в комплексную терапию инфекции COVID-19 с целью снижения вероятности развития грозных осложнений, таких как «цитотиновый шторм», и таким образом, уровня смертности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Обзор литературы подготовлен при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект No19-15-00243).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fernandes AS, Lobo S, Sandes AR, et al. Vitamin D-dependent rickets: a resurgence of the rachitic lung in the 21st century. *BMJ Case Rep.* 2015 Oct 19;2015. pii: bcr2015212639. doi: 10.1136/bcr-2015-212639
- Dedicoat M. Where next with for vitamin D and tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020 Mar 1;24(3):265. doi: 10.5588/ijtld.20.0045
- Wang Y, Shi C, Yang Z, et al. Vitamin D deficiency and clinical outcomes related to septic shock in children with critical illness: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2019 Aug;73(8):1095-101. doi: 10.1038/s41430-018-0249-0
- Sundaram ME, Coleman LA. Vitamin D and influenza. *Adv Nutr.* 2012;3(4):517-25. doi: 10.3945/an.112.002162
- Пигарова Е.А., Плещева А.В., Дзеранова Л.К. Влияние витамина D на иммунную систему. *Иммунология.* 2015; 36(1):62-6 [Pigarova EA, Pleshcheva AV, Dzeranova LK. The effect of vitamin D on the immune system. *Immunology.* 2015;36(1):62-6 (In Russ.)].
- Koivisto O, Hanel A, Carlberg C. Key Vitamin D Target Genes with Functions in the Immune System. *Nutrients.* 2020 Apr 19;12(4). pii: E1140. doi: 10.3390/nu12041140
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMoa2001017. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
- Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet.* 2003;362:1353-8. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14630-2
- Assiri A, McGeer A, Perl TM, et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *N Engl J Med.* 2013;369:407-16. doi: 10.1056/NEJMoa1306742
- Song Z, Xu Y, Bao L, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses* 2019, 11. doi: 10.3390/v11010059
- Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology.* 2018;23:130-7. doi: 10.1111/resp.13196
- Britten R. The incidence of epidemic influenza, 1918–19. *Public Health Rep.* 1932;47:303-39.
- Лещенко И.В., Кривоногов А.В. Особенности течения пневмонии при пандемическом гриппе A/H1N1/09. *Пульмонология.* 2011;6:62-8 [Leshchenko IV, Krivonogov AV. Features of the course of pneumonia in pandemic influenza A/H1N1/09. *Pulmonology.* 2011;6:62-8 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-62-68
- Плещева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения. *Ожирение и метаболизм.* 2012;9(2):33-42 [Pleshcheva AV, Pigarova EA, Dzeranova LK. Vitamin D and metabolism: facts, myths and prejudices. *Obesity and metabolism.* 2012;9(2):33-42 (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet2012233-42
- Пигарова Е.А., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Витамин D в профилактике костных и метаболических нарушений. *Consilium Medicum.*

- 2019;21(4):84-90 [Pigarova EA, Mazurina NV, Troshina EA. Vitamin D in the prevention of bone and metabolic disorders. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):84-90 (In Russ.)]. doi: 10.26442/20751753.2019.4.190342
16. Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Роль витамина D для профилактики и лечения рахита у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2019;3:40-5 [Pigarova EA, Povalyaeva AA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa. The role of vitamin D in the prevention and treatment of rickets in children. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019;3:40-5 (In Russ.)]. doi: 10.26442/20751753.2019.4.190342
17. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol*. 2011;50:194-200. doi: 10.1016/j.jcv.2010.12.006
18. Gruber-Bzura BM. Vitamin D and Influenza – Prevention or Therapy? *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2419. doi: 10.3390/ijms19082419
19. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*. 2015;7:4240-70. doi: 10.3390/nu7064240
20. Odroważ-Sypniewska G, Karczmarewicz E, Paprotny Ł, Płudowski P. 3-epi-25(OH)D – A new metabolite, potential biological function, interference in laboratory assays. *Stand Med Pediatr*. 2012;9:680-6.
21. Пигарова Е.А., Петрушкина А.А. Неклассические эффекты витамина D. Остеопороз и остеопатии. 2017;20(3):90-101 [Pigarova EA, Petrushkina AA. Nonclassical effects of vitamin D. *Osteoporosis and bone diseases*. 2017;20(3):90-101 (In Russ.)].
22. Christakos S, Hewison M, Gardner DG, et al. Vitamin D: Beyond bone. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1287:45-58. doi: 10.1111/nyas.12129
23. Moukayed M, Grant WB. Molecular link between vitamin D and cancer prevention. *Nutrients*. 2013;5:3993-4021. doi: 10.3390/nu5103993
24. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. *Остеопороз и остеопатии*. 2018;21(3):15-20 [Petrushkina AA, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa. Epidemiology of Vitamin D Deficiency in the Russian Federation. *Osteoporosis and bone diseases*. 2018;21(3):15-20 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteol0038
25. Пигарова Е.А. Основные положения клинических рекомендаций Российской Ассоциации Эндокринологов «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика». *Остеопороз и остеопатии*. 2015;18 (2):29-32 [Pigarova EA. The main provisions of the clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists "Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention". *Osteoporosis and bone diseases*. 2015;18(2):29-32 (In Russ.)].
26. Cashman KD, Sheehy T, O'Neill CM. Is vitamin D deficiency a public health concern for low middle income countries? A systematic literature review. *Eur J Nutr*. doi: 10.1007/s00394-018-1607-3
27. Papadimitriou DT. The Big Vitamin D Mistake. *J Prev Med Public Health*. 2017 Jul;50(4):278-81. doi: 10.3961/jpmph.16.111
28. Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Роль витамина D в профилактике и лечении остеопороза – новый взгляд на известную проблему. *Рус. мед. журнал. Медицинское обозрение*. 2019;3(10-2):102-6 [Pigarova EA, Povalyaeva AA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa. The role of vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis is a new look at a known problem. *Rus honey. magazine. Medical Review*. 2019;3(10-2):102-6 (In Russ.)].
29. Kara M, Ekiz T, Ricci V, et al. 'Scientific Strabismus' or Two Related Pandemics: COVID-19 & Vitamin D Deficiency. *Br J Nutr*. 2020;1-20. doi: 10.1017/S0007114520001749
30. Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;136:321-9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.11.017
31. Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55:96-108. doi: 10.1002/mnfr.201000174
32. Laaksi I. Vitamin D and respiratory infection in adults. *Proc Nutr Soc*. 2012;71:90-7. doi: 10.1017/S0029665111003351
33. Ross GA, Fanous H, Colin AA. Viral strategies predisposing to respiratory bacterial superinfections. *Pediatr Pulmonol*. 2020. doi: 10.1002/ppul.24699
34. Agier J, Efenberger M, Brzezinska-Blaszczyk E. Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40:225-35. doi: 10.5114/ceji.2015.51359
35. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988
36. Herr C, Shaykhiev R, Bals R. The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases. *Expert Opin Biol Ther*. 2007;7:1449-61. doi: 10.1517/14712598.7.9.1449
37. Szymczak I, Pawliczak R. The active metabolite of vitamin D3 as a potential immunomodulator. *Scand J Immunol*. 2015;83:83-91. doi: 10.1111/sji.12403
38. Bikle DD. Extraskeletal actions of vitamin D. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1376:29-51. doi: 10.1111/nyas.13219
39. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*. 2015;7:4240-70. doi: 10.3390/nu7064240
40. Handel AE, Sandve GK, Disanto G, et al. Vitamin D receptor ChIP-seq in primary CD4+ cells: relationship to serum 25-hydroxyvitamin D levels and autoimmune disease. *BMC Med*. 2013;11:163. doi: 10.1186/1741-7015-11-163
41. Kongsbak M, von Essen MR, Levring TB, et al. Vitamin D-binding protein controls T cell responses to vitamin D. *BMC Immunol*. 2014;15:35. doi: 10.1186/s12865-014-0035-2
42. Ooi JH, McDaniel KL, Weaver V, Cantorna MT. Murine CD8+ T cells but not macrophages express the vitamin D 1alpha-hydroxylase. *J Nutr Biochem*. 2014;25:58-65. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.09.003
43. Lee MD, Lin CH, Lei WT, et al. Does Vitamin D Deficiency Affect the Immunogenic Responses to Influenza Vaccination? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(4):409. doi: 10.3390/nu10040409
44. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J*. 2019;16:69. doi: 10.1186/s12985-019-1182-0
45. Ramos-Martínez E, López-Vancell MR, Fernández de Córdova-Aguirre JC, et al. Reduction of respiratory infections in asthma patients supplemented with vitamin D is related to increased serum IL-10 and IFNγ levels and cathelicidin expression. *Cytokine*. 2018;108:239-46. doi: 10.1016/j.cyto.2018.01.001
46. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
47. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
48. Available from: <https://www.bbc.com/russian/features-52839688>
49. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(20):10970-5. doi: 10.1073/pnas.2005615117
50. Parlak E, Ertürk A, Çağ Y, et al. The effect of inflammatory cytokines and the level of vitamin D on prognosis in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:18302-10.
51. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
52. Shi Y, Liu T, Yao LI, et al. Chronic vitamin D deficiency induces lung fibrosis through activation of the renin-angiotensin system. *Sci Rep*. 2017;7(1):3312. doi: 10.1038/s41598-017-03474-6
53. Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, et al. Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system – a call for epidemiologic investigations. *Clin Infect Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa329
54. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061. doi: 10.1001/jama.2020.1585
55. Mohammad S, Mishra A, Ashraf MZ. Emerging role of vitamin D and its associated molecules in pathways related to pathogenesis of thrombosis. *Biomolecules*. 2019;9(11):649. doi: 10.3390/biom9110649
56. Laird E, Rhodes J, Kenny RA. Vitamin D and Inflammation; potential implications for severity of Covid-19. *Ir Med J*. 2020;113(5):P81.
57. Marik PE, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Med Drug Discov*. 2020;100041. doi: 10.1016/j.medidd.2020.100041

58. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020;12(5):E1359. doi: 10.3390/nu12051359
59. Alipio M. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-19) (April 9, 2020). <https://ssrn.com/abstract=3571484> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3571484>
60. Raharusun P, Sadiyah P, Budiarti C, et al. Patterns of COVID-19 Mortality and Vitamin D: An Indonesian Study (April 26, 2020). <https://ssrn.com/abstract=3585561> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3585561>
61. Jakovac H. COVID-19 and vitamin D-Is there a link and an opportunity for intervention? *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(5):E589. doi: 10.1152/ajpendo.00138.2020
62. Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торопцова Н.В. и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):403-8 [Lesnyak OM, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, et al. The prevention, diagnosis, and treatment of vitamin D and calcium deficiencies in the adult population of Russia and in patients with osteoporosis (according to the materials of prepared clinical recommendations). *Scientific and practical rheumatology*. 2015;53(4):403-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-403-408]
63. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):60-84 [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of endocrinology*. 2016;62(4):60-84 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201662460-84
64. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):204-10. doi: 10.1093/ajcn/77.1.204

Поступила 10.06.2020

Инфекции мочевых путей у больных сахарным диабетом 2-го типа с фармакологической глюкозурией

Н.В. Стуров¹, С.В. Попов^{1,2}, Н.К. Мампория², А.А. Магер¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²АНО «Центральная клиническая больница Святителя Алексия» Московской патриархии, Москва, Россия

Аннотация

Селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера относят к новому классу препаратов для лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2). Механизм их действия основан на инсулинонезависимом снижении реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах, что ведет к стимуляции экскреции ее с мочой и, соответственно, к снижению концентрации глюкозы в плазме крови. Препараты данной группы демонстрируют эффективность при лечении СД2, однако их применение может быть сопряжено с повышенной частотой развития инфекций мочевых путей. Фармакологическая глюкозурия, приводящая к снижению концентрации глюкозы в крови, создает предпосылки для возникновения инфекций мочевых путей. Инфекции мочевых путей и половых органов являются наиболее часто встречающимся нежелательным явлением, ассоциированным с применением ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера. В представленном обзоре литературы за 2016–2019 гг. проанализирована взаимосвязь инфекций мочевых путей у больных СД2 с терапией ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера.

Ключевые слова: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, сахарный диабет 2-го типа, инфекции мочевых путей.

Для цитирования: Стуров Н.В., Попов С.В., Мампория Н.К., Магер А.А. Инфекции мочевых путей у больных сахарным диабетом 2-го типа с фармакологической глюкозурией. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (11): 106–109. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000581

Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus with pharmacological glucosuria

N.V. Sturov¹, S.V. Popov^{1,2}, N.K. Mamporia², A.A. Mager¹

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Central Clinical Hospital of St. Alexy of the Moscow Patriarchate, Moscow, Russia

Selective inhibitors of sodium-glucose cotransporter belong to a new class of drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus. The mechanism of their action is based on insulin-independent reduction of glucose reabsorption in the proximal renal tubules, which leads to stimulation of its excretion in the urine and, accordingly, to a decrease in the concentration of glucose in the blood plasma. Drugs of this group demonstrate effectiveness in the treatment of type 2 diabetes, but their use may be associated with an increased frequency of urinary tract infections. Pharmacological glucosuria, which leads to a decrease in the concentration of glucose in the blood, creates the preconditions for the occurrence of urinary tract infections. Urinary tract and genital infections are the most common adverse events associated with the use of sodium-glucose cotransporter inhibitors. In the presented literature review for 2016–2019, the relationship between urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus and therapy with sodium-glucose cotransporter inhibitors was analyzed.

Keywords: type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors, type 2 diabetes mellitus, urinary tract infections.

For citation: Sturov N.V., Popov S.V., Mamporia N.K., Mager A.A. Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus with pharmacological glucosuria. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (11): 106–109. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000581

ДИ – доверительный интервал

ИМП – инфекция мочевых путей

ОР – относительный риск

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СД2 – сахарный диабет 2-го типа

FDA (Food and Drug Administration) – Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США

SGLT2 – натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа

Введение

В сутки у здорового человека почкой фильтруется около 180 г глюкозы, которая подвергается почти полной реабсорбции преимущественно при участии натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2). Глюкозурия развивается в случае, когда скорость поступления глюкозы в нефрон составляет выше 260–350 мг/мин/1,73 м². В начальной части проксимального канальца за реабсорбцию 90% отфильтрованной глюкозы ответственен SGLT2, расположенный в канальцевом эпителии. Действие ингибиторов SGLT2 основано на торможении этого транспорта, что уменьшает почечную реабсорбцию глюкозы и вызывает снижение уровня глюкозы в плазме больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) путем увеличения ее экскреции с мочой (см. рисунок на цветной вклейке) [1].

Таким образом, сахароснижающий эффект достигается независимо от инсулина, что позволяет использовать препараты данной группы на любой стадии прогрессирования заболевания. При применении ингибиторов SGLT2 также отмечается снижение гликированного гемоглобина, уровня глюкозы – как натощак, так и постпрандиальной, массы тела, артериального давления [1]. Эти эффекты ингибиторов SGLT2 обуславливают существенное улучшение качества жизни больных СД2.

Тем не менее применение ингибиторов SGLT2 может быть связано с повышенным риском возникновения урогенитальных инфекций. Помимо того, что СД2 является независимым фактором риска развития инфекций мочевых путей (ИМП), фармакологическая глюкозурия, благодаря которой достигается сахароснижающий эффект глифлозинов, создает благоприятные условия для размножения условно-пато-

генной микрофлоры [1–4]. Данное нежелательное явление наиболее часто регистрировалось во всех проспективных контролируемых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Кроме того, в 2015 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) обновило данные по безопасности ингибиторов SGLT2, когда в рамках постмаркетинговых исследований получили 19 отчетов о развитии пиелонефрита или уросепсиса на фоне терапии препаратами данной группы. Представленный нами обзор литературы посвящен взаимосвязи терапии ингибиторами SGLT2 у больных СД2 с развитием ИМП, оценке и анализу риска этого нежелательного явления при лечении данной категории пациентов.

Взаимосвязь терапии ингибиторами SGLT2 у больных СД2 с развитием ИМП

Проведен комплексный поиск публикаций по базе данных PubMed (Public MEDLINE – Medical Literature Analysis and Retrieval System Online – US National Library of Medicine National Institutes of Health) за период с 2016 по 2019 г. Ключевые слова включали: «sodium glucose cotransporter-2 inhibitors», «diabetes mellitus type 2», «urinary tract infection» и «safety». По результатам поиска отобрано 26 публикаций, соответствующих критериям нашего обзора, среди них 3 РКИ, 12 систематических обзоров с последующим метаанализом, 5 обзоров литературы и 6 обобщенных анализов. В перечисленных работах анализировали эффективность и безопасность представителей класса ингибиторов SGLT2: дапаглифлозина, канаглифлозина, тофоглифлозина, эмпаглифлозина и ипраглифлозина.

В отношении статистически значимого повышения частоты ИМП у пациентов, получавших в качестве терапии ингибиторы SGLT2, в различных исследованиях получены неоднозначные результаты. Проанализированные нами РКИ посвящены изучению эффективности и безопасности различных представителей класса глифлозинов у больных СД2 в составе комбинированной терапии [5–7].

Терапия ипраглифлозином

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное в 14 центрах в России и включившее суммарно 165 пациентов, посвящено изучению эффективности и безопасности ипраглифлозина в качестве дополнительной терапии к метформину у пациентов с неадекватно контролируемым СД2. В представленном исследовании пациенты разделены на 2 группы – получающие ипраглифлозин (50 мг/сут) или плацебо – в соотношении 2:1 в течение 24 нед, не прекращая прием метформина. По результатам исследования применение ипраглифлозина не сопровождалось увеличением частоты ИМП (ипраглифлозин: 0,0% [0/110]; плацебо: 1,8% [1/55]) [5].

Сведения об авторах:

Стуров Николай Владимирович – к.м.н., доц., зав. каф. общей врачебной практики, зам. дир. по учебной работе Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-3138-8410

Мампория Нино Карловна – врач-терапевт КДЦ АНО «ЦКБ Святителя Алексия». ORCID: 0000-0003-2243-1365

Магер Анна Александровна – клинический ординатор каф. урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии, каф. общей врачебной практики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0003-4308-5262

Также выполнен анализ чувствительности, который показал потенциальное снижение риска ИМП среди больных, принимающих низкие дозы ипраглифлозина (≤ 50 мг), по сравнению с получавшими высокие дозы канаглифлозина, эмпаглифлозина, эртуглифлозина или ипраглифлозина; высокие или низкие дозы дапаглифлозина; или плацебо. При этом не отмечено фармакодинамических особенностей ипраглифлозина, обуславливающих снижение риска ИМП при его применении [8].

Терапия тофоглифлозином

Профиль безопасности и эффективность тофоглифлозина изучены в ходе 16-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого мультицентрового исследования. Суммарно 211 пациентам с СД2 с недостаточным контролем глюкозы на инсулинотерапии случайным образом назначены тофоглифлозин по 20 мг или плацебо один раз в день в соотношении 2:1 (141 – тофоглифлозин, 70 – плацебо). По результатам исследования случаи ИМП при приеме тофоглифлозина не зафиксированы (в противовес одному случаю в группе плацебо) [7].

Однако результаты систематического обзора с последующим метаанализом, включившим 23 ранее проводившихся исследования, продемонстрировали, что терапия тофоглифлозином независимо от дозировки повышает риск ИМП (относительный риск – ОР 1,63; 0,20–13,22; $p=0,65$) [1].

Терапия канаглифлозином

В другом двойном слепом РКИ, которое осуществлялось в 47 исследовательских центрах в 5 странах с 21 февраля 2014 г. по 2 сентября 2015 г., пациенты с СД2 ($n=218$) в возрасте 18–75 лет, получающие в качестве терапии метформин ≥ 1500 мг/сут и ситаглиптин 100 мг, разделены на 2 группы. В течение 26-недельной двойной слепой терапии 1-я группа пациентов ($n=107$) получала канаглифлозин в дозировке 100 мг, 2-я ($n=106$) – плацебо, дополнительно к стандартной терапии. Через 6 нед от начала фазы доза канаглифлозина увеличена со 100 до 300 мг. Частота ИМП составила 1,9% ($n=2$) в обеих группах. Ни одна из них не оказалась серьезной, также не поступало сообщений о возникновении инфекций верхних мочевых путей [6].

В отношении канаглифлозина также проведен обобщенный анализ, целью которого стало определение эффективности и безопасности применения данного препарата у больных СД2 в возрасте 75 лет и старше. Анализ проводился с использованием объединенных данных, полученных в 6 двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях III фазы и вспомогательных исследований длительностью 18 или 26 нед. В этих исследованиях канаглифлозин применяли в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии. В каждом исследовании участники рандомизированы и получали канаглифлозин в дозе 100 или 300 мг либо плацебо один раз в день [9]. Частота ИМП на фоне терапии канаглифлозином продемонстрирована в **таблице**.

Таким образом, в различных исследованиях получены данные, подтверждающие, что канаглифлозин в любой до-

Контактная информация:

Попов Сергей Витальевич – д.м.н., проф. каф. общей врачебной практики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, врач-уролог АНО «ЦКБ Святителя Алексия». Тел.: +7(495)434-26-19; e-mail: servit77@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0567-4616

Частота ИМП на фоне терапии канаглифлозином

Возраст пациентов	Моложе 75 лет			Старше 75 лет		
	препацебо (n=3,107)	канаглифлозин 100 мг (n=2,929)	канаглифлозин 300 мг (n=2,913)	препацебо (n=155)	канаглифлозин 100 мг (n=163)	канаглифлозин 300 мг (n=172)
Частота ИМП	131 (4,2%)	158 (5,4%)	163 (5,6%)	10 (6,5%)	13 (8,0%)	12 (7,0%)

зировке повышает риск ИМП [1, 6, 9–12]. Преимущественно это инфекции нижних мочевых путей, которые, как правило, характеризовались нетяжелым течением, хорошо поддавались стандартной антимикробной терапии и не приводили к необходимости отмены лечения канаглифлозином [1, 10–13]. Наличие зависимости между частотой ИМП и дозой канаглифлозина окончательно не определено. Так, обзор литературы 2017 г. демонстрирует отсутствие зависимости риска ИМП от дозировки [13]. Согласно данным, полученным в ходе 4 метаанализов, проведенных в 2016, 2017, 2018 и 2019 гг., где зависимость от дозы также не выявлена [1, 8, 9, 14]. Тем не менее в некоторых работах дозозависимый эффект все же отмечали, и прием канаглифлозина в суточной дозе 300 мг ассоциировался с более высоким риском ИМП, чем применение в дозе 100 мг/сут [2].

Терапия дапаглифлозином

Особый интерес представляют исследования повышения риска ИМП, ассоциированных с терапией дапаглифлозином, так как из всех представителей данной группы он наиболее часто демонстрирует этот неблагоприятный эффект [8, 14, 15].

Для дапаглифлозина отмечено повышение риска ИМП в любой применяемой дозе [1, 11, 13, 16, 17]. Инфекции на фоне терапии дапаглифлозином протекали с неярко выраженной или умеренной симптоматикой и редко служили поводом для прекращения терапии [16]. В метаанализе 2019 г. не выявлено существенного различия при приеме различных доз дапаглифлозина [1]. Однако в большинстве работ обнаружены дозозависимое повышение частоты ИМП на фоне терапии дапаглифлозином в высоких дозах (≥ 10 мг) и снижение риска таких инфекций при выборе низких доз (2,5 мг) [2, 8, 14, 15]. Определено, что применение дапаглифлозина в дозе ≥ 10 мг сопряжено со значительным повышением риска ИМП по сравнению с группой плацебо [14, 15, 18].

Терапия эмпаглифлозином

Эмпаглифлозин в целом демонстрирует хороший профиль безопасности в отношении развития ИМП. Сообщения о манифестации ИМП на фоне терапии эмпаглифлозином редки [19]. Кроме того, при сравнении нескольких представителей класса ингибиторов SGLT2 отмечено, что терапия дапаглифлозином чаще является причиной развития ИМП, чем терапия эмпаглифлозином [8, 14]. Применение эмпаглифлозина в дозе 5 мг не повышало риск ИМП [2]. В некоторых исследованиях получены результаты, которые продемонстрировали, что применение эмпаглифлозина и в более высоких дозах (10 или 25 мг) не ассоциировано с повышением частоты ИМП и не отличалось от таковой в группе плацебо [1, 12, 13]. Так, в исследовании, проведенном с целью оценки безопасности и переносимости эмпаглифлозина, риск ИМП составлял 9,3, 9,8 и 10,4% для плацебо, эмпаглифлозина в дозе 10 мг и эмпаглифлозина в дозе 25 мг соответственно [20]. Лишь одно исследование показало, что

эмпаглифлозин в любой из исследованных дозировок (10, 25, 50 мг/сут) может повышать риск ИМП [21].

Необходимо отметить, что большинство исследований свидетельствует о том, что терапия ингибиторами SGLT2 ассоциирована по крайней мере с небольшим повышением риска ИМП [1, 22–24]. Однако в результате некоторых исследований не продемонстрировано, что препараты этого класса повышают частоту данного нежелательного явления.

В метаанализе, который включил 33 РКИ с участием 8496 пациентов, показано, что использование ингибиторов SGLT2 не повышает риск ИМП (ОР 0,93, 95% доверительный интервал – ДИ 0,68–1,27) по сравнению с группой плацебо или препаратом сравнения [25]. В другом анализе, где больные принимали либо ингибиторы SGLT2 (93% составил дапаглифлозин), либо ингибиторы дипептидилпептидазы-4, получены схожие результаты. Так, частота ИМП в течение 6 мес после начала терапии глифлозинами не выше, чем в когорте ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (3,6 и 4,9%; скорректированное отношение риска 0,90, 95% ДИ 0,66–1,24) [26]. Также метаанализ 86 РКИ, включавших суммарно 50 880 пациентов, показал, что риск ИМП не выше при использовании ингибиторов SGLT2 по сравнению с плацебо (ОР 1,03, 95% ДИ 0,96–1,11, I^2 0%) или препаратом сравнения (ОР 1,08, 95% ДИ 0,93–1,25, I^2 22%). Только применение дапаглифлозина в дозе 10 мг в день связано со статистически значимым повышением риска ИМП по сравнению с плацебо (ОР 1,33, 95% ДИ 1,10–1,61, I^2 0%) [18].

На фоне применения ингибиторов SGLT2 в ряде случаев наблюдается развитие гангрены Фурнье, редкого неотложного урологического состояния, характеризующегося некротизирующей инфекцией наружных половых органов, промежности и перинальной области. S. Bersoff-Matcha и соавт. описали зарегистрированные случаи гангрены Фурнье у взрослых больных СД, получавших ингибиторы SGLT2, используя систему отчетности о нежелательных явлениях FDA и опубликованные сообщения о заболевании [27]. При анализе результатов оказалось, что FDA описано 55 случаев гангрены Фурнье у пациентов, получавших ингибиторы SGLT2 в период с 1 марта 2013 г. по 31 января 2019 г. Возраст пациентов составил от 33 до 87 лет. Время начала лечения этого заболевания (после дебюта терапии ингибиторами SGLT2) составляло от 5 дней до 49 мес. Все пациенты находились в тяжелом состоянии и прооперированы. Определено, что у 8 человек гангрена Фурнье осложнилась диабетическим кетоацидозом, у 9 – сепсисом или септическим шоком и у 4 – острым повреждением почек. Восемь пациентов перенесли колостомию, у 2 отмечено некротический фасциит нижней конечности, потребовавший ее ампутации, а одному выполнено шунтирование нижних конечностей из-за гангрены пальцев ног. Три пациента умерли. Результаты проведенного исследования позволили сделать вывод о том, что гангрена Фурнье является сравнительно недавно выявленной проблемой безопасности у пациентов, получающих ингибиторы SGLT2. Осведомленность о возможности развития такого заболевания при терапии ингибиторами SGLT2 может способствовать его ранней диагностике.

Заключение

У больных СД2 терапия ингибиторами SGLT2 может быть ассоциирована с повышенным риском урогенитальных инфекций, что обусловлено механизмом действия этих препаратов. Определено, что ИМП у данной категории пациентов в основном протекают в легкой или среднетяжелой форме и хорошо поддаются стандартной антимикробной терапии. Инфекции верхних мочевых путей регистрируют редко. В ходе проведенных исследований не обнаружено статистически значимых различий в отношении развития ИМП среди различных групп пациентов: при монотерапии ингибитором SGLT2, комбинированном

лечении. При анализе результатов исследований также не зарегистрировано достоверных отличий в отношении развития ИМП у пациентов, получавших инсулин, или связи с ассоциированными клиническими состояниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания и повреждение почек.

В связи с возможностью возникновения таких серьезных осложнений, как пиелонефрит и уросепсис, для их профилактики представляется целесообразным осуществление мониторинга влияния терапии ингибиторами SGLT2 на развитие ИМП у пациентов, страдающих СД2.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Figueiredo IR, Rose SCP, Freire NB, et al. Use of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and urinary tract infections in type 2 diabetes patients: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras*. 1992. 2019 Feb;65(2):246-52. doi: 10.1590/1806-9282.65.2.246
2. Kushner P. Benefits/risks of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin in women for the treatment of Type 2 diabetes. *Womens Health (Lond)*. 2016;12(3):379-88. doi: 10.2217/whe-2016-0001
3. Rizzi M, Trevisan R. Genitourinary infections in diabetic patients in the new era of diabetes therapy with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(11):963-70. doi: 10.1016/j.numecd.2016.07.006
4. Liu J, Li L, Li S, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):2824. doi: 10.1038/s41598-017-02733-w
5. Shestakova MV, Wilding JPH, Wilpshaar W, et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to metformin in Russian patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;146:240-50. doi: 10.1016/j.diabres.2018.10.018
6. Rodbard HW, Seufert J, Aggarwal N, et al. Efficacy and safety of titrated canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin and sitagliptin. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(8):812-9. doi: 10.1111/dom.12684
7. Terauchi Y, Tamura M, Senda M, et al. Efficacy and safety of tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on insulin therapy (J-STEP/INS): Results of a 16-week randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(10):1397-407. doi: 10.1111/dom.12957
8. Sinclair AJ, Bode B, Harris S, et al. Efficacy and Safety of Canagliflozin in Individuals Aged 75 and Older with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(3):543-52. doi: 10.1111/jgs.14028
9. Qiu R, Balis D, Xie J, et al. Longer-term safety and tolerability of canagliflozin in patients with type 2 diabetes: a pooled analysis. *Curr Med Res Opin*. 2017 Mar;33(3):553-62. doi: 10.1080/03007995.2016.1271780
10. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, et al. Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Nov 11;11(11):e0166125. doi: 10.1371/journal.pone.0166125
11. Trujillo JM, Nuffer WA. Impact of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Nonglycemic Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *Pharmacotherapy*. 2017;37(4):481-91. doi: 10.1002/phar.1903
12. Dandona P, Chaudhuri A. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: An overview for the primary care physician. *Int J Clin Pract*. 2017;71(5):e12937. doi: 10.1111/ijcp.12937
13. Donnan JR, Grandy CA, Chibrikov E, et al. Dose response of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in relation to urinary tract infections: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ Open*. 2018;6(4):E594-E602. doi: 10.9778/cmajo.20180111
14. Li D, Wang T, Shen S, et al. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(3):348-55. doi: 10.1111/dom.12825
15. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(8):783-94. doi: 10.1111/dom.12670
16. Jabbour S, Seufert J, Scheen A, et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis of safety data from phase IIb/III clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Mar;20(3):620-8. doi: 10.1111/dom.13124
17. Feng M, Lv H, Xu X, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(30):e16575. doi: 10.1097/MD.00000000000016575
18. Puckrin R, Saltiel MP, Reynier P, et al. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2018;55(5):503-14. doi: 10.1007/s00592-018-1116-0
19. Chawla G, Chaudhary KK. A complete review of empagliflozin: Most specific and potent SGLT2 inhibitor used for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2019 May – Jun;13(3):2001-8. doi: 10.1016/j.dsx.2019.04.035
20. Kohler S, Salsali A, Hantel S, et al. Safety and tolerability of empagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2016 Jun;38(6):1299-313. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.03.031
21. Cherney D, Lund SS, Perkins BA, et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2016 Sep;59(9):1860-70. doi: 10.1007/s00125-016-4008-2
22. Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(4):295-311. doi: 10.1080/14740338.2019.1602116
23. Esteban-Jiménez O, Navarro-Pemán C, Urieta-González L. Seguridad de los iSGLT-2. Revisión de las reacciones adversas notificadas a nivel nacional [Safety of SGLT2 inhibitors. A review of the adverse drug reactions registered in a national database]. *Semergen*. 2018;44(1):23-9. doi: 10.1016/j.semerg.2017.10.003
24. Arakaki RF. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and genital and urinary tract infections in type 2 diabetes. *Postgrad Med*. 2016;128(4):409-17. doi: 10.1080/00325481.2016.1167570
25. Yang L, Zhang L, He H, et al. Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in East Asians with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther*. 2019 Oct;10(5):1921-34. doi: 10.1007/s13300-019-0674-7
26. Gadzhanova S, Pratt N, Roughead E. Use of SGLT2 inhibitors for diabetes and risk of infection: analysis using general practice records from the NPS MedicineWise MedicineInsight program. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;130:180-5. doi: 10.1016/j.diabres.2017.06.018
27. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, et al. Fournier Gangrene Associated With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Review of Spontaneous Postmarketing Cases. *Ann Intern Med*. 2019 Jun 4;170(11):764-9. doi: 10.7326/M19-0085

Поступила 23.12.2019

Проблема глобального развития антибиотикоустойчивости возбудителей нозокомиальных инфекций

Н.И. Габриэлян¹, С.О. Шарапченко¹, О.В. Кисиль², В.Г. Кормилицина¹, И.В. Драбкина¹, Т.Б. Сафонова³, М.И. Петрухина³, Р.Ш. Сaitгареев¹, В.М. Захаревич^{1,4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе», Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Актуальность работы обусловлена проблемой глобального распространения возбудителей тяжелых нозокомиальных инфекций, характеризующихся множественной лекарственной устойчивостью. Нарастание антибиотикорезистентности неизбежно влечет ограниченность вариантов лечения. Особенно остро данная проблема стоит в клиниках трансплантологического профиля, пациенты которых нуждаются в пожизненной иммуносупрессивной терапии, которая, с одной стороны, обеспечивает стабильное функционирование пересаженного органа, но с другой – повышает риск развития тяжелых инфекционных осложнений в послеоперационном периоде. Целью настоящей статьи является анализ данных о характере динамики лекарственной устойчивости к имипенему и меропенему штаммов *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. и *Staphylococcus* spp., выделенных из крови реципиентов донорских органов с 2009 по 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова». Полученные результаты демонстрируют значимое ежегодное снижение доли чувствительных к карбапенемам штаммов *Klebsiella* spp. и *Acinetobacter* spp. Изучение отличительного профиля резистентности патогенов, характерного для каждого конкретного учреждения, может помочь в подборе адекватной антимикробной стратегии и является эффективным прогностическим инструментом в вопросах сдерживания роста множественной лекарственной устойчивости микроорганизмов.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, нозокомиальные инфекции, трансплантация органов, карбапенемы, эпидемиологический надзор.

Для цитирования: Габриэлян Н.И., Шарапченко С.О., Кисиль О.В. и др. Проблема глобального развития антибиотикоустойчивости возбудителей нозокомиальных инфекций. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (11): 110–116. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000783

The problem of global development of antibiotic resistant nosocomial pathogens

N.I. Gabrielyan¹, S.O. Sharapchenko¹, O.V. Kisil², V.G. Kormilitsina¹, I.V. Drabkina¹, T.B. Safonova³, M.I. Petrukhina³, R.Sh. Saitgareev¹, V.M. Zakharevich^{1,4}

¹Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russia;

²Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The problem of global expansion of multidrug-resistant nosocomial infections pathogens is under special attention at the moment. Antibiotic resistance increasing give us the limited treatment options. This problem is particularly acute for transplant clinics, because of patients need lifelong immunosuppressive therapy. From the one hand this ensures stable allograft functioning, but from the other – increases the risk of severe infectious complications in the postoperative period. The purpose of this article is analysis carbapenem resistance dynamics of *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. and *Staphylococcus* spp. isolated from the blood of recipients of donor organs from 2009 to 2019 in the Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs. A significant annual decrease of carbapenem-sensitive strains of *Klebsiella* spp. and *Acinetobacter* spp. are shown. The study of a distinctive pathogen resistance profile specific to each institution can help one in selecting an adequate antimicrobial strategy and is an effective predictive tool for controlling the growth of multidrug-resistant microorganisms.

Keywords: antibiotic resistance, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, nosocomial infections, organ transplantation, carbapenems, epidemiological surveillance.

For citation: Gabrielyan N.I., Sharapchenko S.O., Kisil O.V., et al. The problem of global development of antibiotic resistant nosocomial pathogens. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (11): 110–116. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000783

ИСМП – инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи
КР – карбапенем-резистентный
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

ESKAPE – *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.

Введение

Распространение мультирезистентных нозокомиальных патогенов, провоцирующих инфекционные осложнения у

пациентов хирургического профиля (в частности у реципиентов солидных органов в посттрансплантационном периоде), вызывает все большую обеспокоенность клиницистов по всему миру. На сегодняшний день вопросы,

касающиеся развития послеоперационных бактериальных инфекций, рассматриваются как часть глобальной проблемы госпитальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). За последний год в странах Европейского союза зафиксировано 426 277 случаев ИСМП, вызванных устойчивыми к противомикробным препаратам микроорганизмами, смертность от которых составила 33 110 пациентов в год [1]. Среди часто выявляемых бактерий с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) выделяют группу из 6 патогенов, объединенных термином ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp., для которых Всемирная организация здравоохранения призывает разработать новые эффективные антибиотики или новые способы лечения вызываемых ими инфекций [2, 3]. В последние годы особенно остро встала проблема ИСМП, вызванных карбапенем-резистентными (КР) патогенами группы ESKAPE [4–6].

В условиях современных клиник постоянно идущие процессы селекции условно-патогенных микроорганизмов приводят к формированию особо устойчивых госпитальных штаммов, вызывающих развитие тяжелых осложнений в раннем послеоперационном периоде у реципиентов солидных органов [7, 8]. Сложность эпидемического процесса обусловлена тем, что его биологическая основа определяется взаимодействием популяций эндо- и экзогенных микроорганизмов с макроорганизмом – организмом прооперированного пациента, причем взаимодействие это, начиная с уровня структурных элементов, динамическое, постоянно меняющееся. Бактерии выступают в качестве важнейшего сегмента экосистемы стационара, тогда как пациент оказывается новой искусственно созданной нишей для микроорганизмов в относительно изолированном пространстве [9]. Загрязнение любых предметов и поверхностей, окружающих пациентов, диагностической и лечебной аппаратуры госпитальными штаммами таких возбудителей, как, например, *A. baumannii*, может явиться причиной некурабельных послеоперационных осложнений [10]. Так, реципи-

ентами патогенных штаммов становятся прооперированные пациенты, иммунная система которых не в состоянии справиться с бактериальной контаминацией и прервать процесс перехода местного инфицирования в развитие локальной или генерализованной инфекции. Особенно остро проблема стоит в стационарах трансплантологического профиля, где реципиенты солидных органов вынуждены адаптироваться к сложной многокомпонентной терапии, основу которой составляют антибиотики широкого спектра действия и иммуносупрессивные препараты, прием которых показан на протяжении всей оставшейся жизни реципиента.

К факторам риска возникновения ИСМП в стационаре относятся хирургические вмешательства, возраст и соматическое состояние пациента – наличие хронических заболеваний, таких как сахарный диабет, заболевания органов дыхания и мочевыводящей системы и другие виды патологий. Для пациентов стационаров трансплантологического профиля к перечисленным факторам следует добавить особенности: выполненного оперативного вмешательства, антимикробной, гормональной и иммуносупрессивной терапии [11]. Поскольку реализация механизмов передачи возбудителей напрямую зависит от уровня инфекционного контроля, санитарно-гигиенического состояния среды и качества дезинфекционно-стерилизационных мероприятий в клинике, не вызывает сомнения, что культура эпидемиологического надзора чрезвычайно важна применительно к реципиентам донорских органов [12–14].

В настоящей работе нами ретроспективно проанализированы данные бактериальной инфицированности кровотока штаммами *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus* spp. у пациентов, перенесших трансплантацию органов (сердца, легких, почки, печени, сердечно-легочного комплекса) в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова», в период с 2009 по 2019 г. включительно. Всего обследованы 4665 пациентов в соответствии со стандартной методикой бактериологических исследований [11, 15]. Показано, что к 2019 г. для реципиентов донорских органов инфицированность крови как грамотрицательными, так и грамположительными возбудителями приобретает более тяжелый характер, отражаемый в виде динамики роста летальности (с 39,7 до 52,1% и с 13,6 до 22,2% соответственно; табл. 1). В среднем с 2015 по 2018 г. общая доля реципиентов, инфицированных *A. baumannii* и *K. pneumoniae* в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова», относительно невысока (3,5 и 3,6% соответственно; табл. 2). Тем не менее динамика уровня летальности в послеоперационном периоде среди пациентов с высеваемостью из крови штаммов *A. baumannii* и *K. pneumoniae* демонстрирует высокие показатели и носит волнообразный характер (рис. 1).

Из рис. 1 видно, что смертность среди инфицированных *A. baumannii* возросла с 38,9% в 2015 г. до 44,0% в 2018 г., а *K. pneumoniae* – с 40,6% в 2015 г. до 54,5% в 2018 г., что определяет факт подобной контаминации как фактор риска тяжелого течения посттрансплантационного периода. При сопоставлении данных табл. 2 и рис. 1 на себя обращает внимание тот факт, что к 2018 г. по сравнению с 2014 г., несмотря на невысокие показатели общей заболеваемости (а для *A. baumannii* и двукратное сокращение), за тот же

Сведения об авторах:

Шарапенко Софья Олеговна – лаборант-исследователь отд. регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова». ORCID: 0000-0001-9295-9136

Кисиль Ольга Валерьевна – к.м.н., ученый секретарь ФГБНУ «НИИНА им. Г.Ф. Гаузе». ORCID: 0000-0003-4799-1318

Кормилицина Виктория Георгиевна – лаборант-исследователь лаб. бактериологии отд. эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова». ORCID: 0000-0002-6475-3904

Драбкина Ирина Васильевна – врач-бактериолог лаб. бактериологии отд. эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова». ORCID: 0000-0002-9528-3490

Сафонова Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. микробиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-7447-372X

Петрухина Марина Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. эпидемиологии. ORCID: 0000-0002-4821-2016

Саитгареев Ринат Шакирьянович – д.м.н., проф., зав. кардиохирургическим отд-нием №1 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова». ORCID: 0000-0001-9754-4765

Захаревич Вячеслав Мефодьевич – д.м.н., проф., зав. кардиохирургическим отд-нием №3 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова», проф. каф. трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1090-6901

Контактная информация:

Габриэлян Нина Индаровна – д.м.н., зав. отд. эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова». Тел.: +7(903)509-57-04; e-mail: labgso@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1941-8311

Таблица 1. Сравнительный анализ уровня летальности, ассоциированной с бактериальной инфекцией крови, вызванной грамотрицательными и грамположительными возбудителями у реципиентов солидных органов

Год	Уровень летальности при инфекции кровотока, %		Достоверность различий, <i>p</i>
	грамотрицательные возбудители	грамположительные возбудители	
2014	39,7	13,6	<0,001
2015	38,1	9,0	<0,001
2016	48,1	11,6	<0,001
2017	31,0	15,6	<0,001
2018	50,6	23,1	<0,001
2019	52,1	22,4	<0,001

Таблица 2. Динамика заболеваемости *A. baumannii* и *K. pneumoniae* среди прооперированных пациентов

Год	Число обследованных реципиентов	Доля инфицированных, %	
		<i>A. baumannii</i>	<i>K. pneumoniae</i>
2015	1199	4,5	2,7
2016	1135	4,6	2,8
2017	1101	2,8	5,4
2018	1230	2,0	3,5
В среднем 2015–2018		3,5	3,6

период времени уровень летальности, ассоциированной с выделением из крови указанных патогенов, по-прежнему остается высоким (около 41,5% для *A. baumannii* и *K. pneumoniae*).

По данным российского многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон» *A. baumannii* (16,8%) стал 3-м по частоте встречаемости видом после *K. pneumoniae* (47,2%) и *P. aeruginosa* (17,4%) [16]. Устойчивость нозокомиальных изолятов *A. baumannii* к имипенему и меропенему в 2015–2016 гг. возросла по сравнению с 2013–2014 гг. Чувствительными к имипенему и меропенему в 2015–2016 гг. в России являлись 22,5 и 22,8% изолятов *A. baumannii* [16]. Проведенный нами анализ в группах реципиентов с бактериальной инфекцией крови, вызванной *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. и *Staphylococcus* spp., также демонстрирует ежегодное снижение чувствительности *Acinetobacter* spp. к имипенему и меропенему (рис. 2, а). В нашем случае эти показатели существенно ниже (на рис. 2, а представлены данные изменения чувствительности *Acinetobacter* spp., выделенных из крови пациентов стационара, к имипенему и меропенему в период с 2009 по 2019 г. включительно). Установлено, что до 2014 г. чувствительность *Acinetobacter* spp. к имипенему выше, чем к меропенему. С 2015 г. до настоящего времени нами не идентифицировано ни одного восприимчивого к имипенему штамма, тогда как чувствительность к меропенему сохраняется на уровне не ниже 7,7%, а в 2019 г. доля восприимчивых к нему штаммов *Acinetobacter* spp. возросла до 28,6%. Эта разница может быть объяснена тем, что в исследованиях «Марафон» в расчет принимались все группы

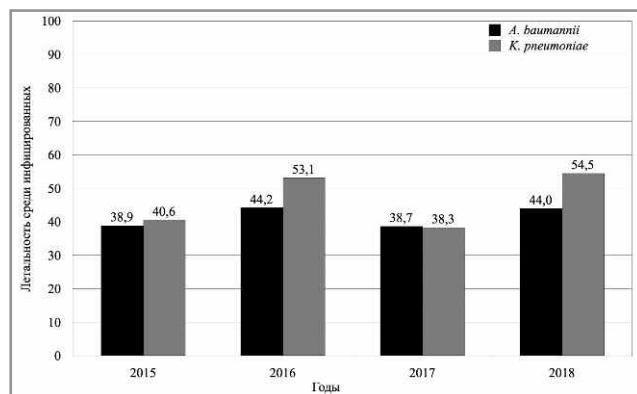


Рис. 1. Уровень летальности с 2015 по 2018 г. среди реципиентов солидных органов с бактериальной инфекцией крови, вызванной *A. baumannii* и *K. pneumoniae* (%).

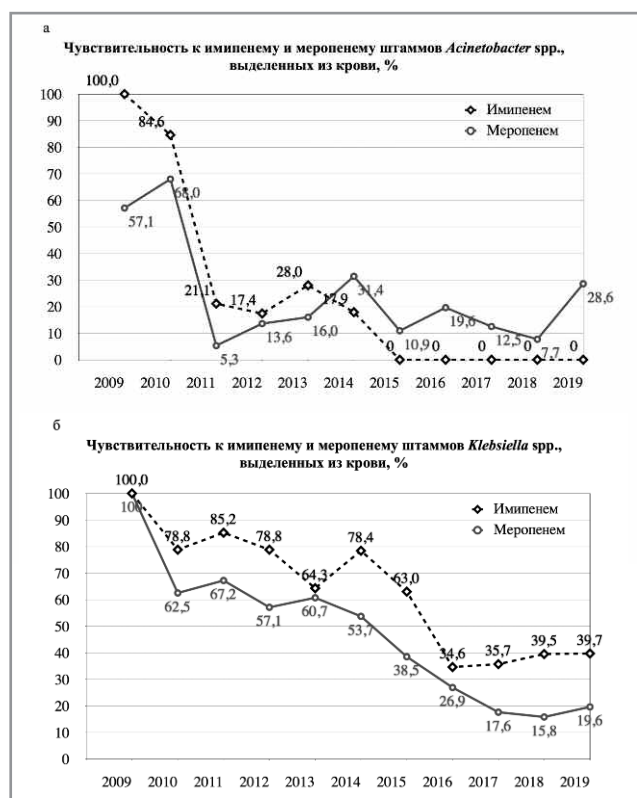


Рис. 2. Диаграмма чувствительности к имипенему и меропенему штаммов *Acinetobacter* spp. (а) и *Klebsiella* spp. (б), выделенных из крови пациентов с 2009 по 2019 г.

инфицированных, в нашем же случае речь идет о реципиентах солидных органов.

Все большую активность и меньшую чувствительность к группе карбапенемов проявляет *Klebsiella* spp. [17, 18]. Собирается о геномной характеристике штамма *K. pneumoniae*, невосприимчивого к 26 протестированным антибиотикам [19]. Нами фиксируется четкая динамика ежегодного снижения чувствительности *Klebsiella* spp. к имипенему и меропенему: за 7 лет, с 2009 по 2016 г., устойчивость штаммов *Klebsiella* spp. возросла примерно на 70% (рис. 2, б). Начиная с 2016–2017 гг. резистентность *Klebsiella* spp. выходит на плато, которое сохраняется на уровне 37% для имипенема и на уровне 18% для меропенема до 2019 г. Ана-

логичные результаты получены в работах Н.С. Козловой и соавт. в многопрофильном стационаре Санкт-Петербурга: в 2011–2012 гг. 98% энтеробактерий проявляли чувствительность к меропенему и 99,7% – к имипенему; в 2015 г. только 1/2 культур *Klebsiella* spp. (57,2%) оказались чувствительны к меропенему и 62,9% – к имипенему [20].

По состоянию на 2015 г., *P. aeruginosa* являлась 2-м по частоте нозокомиальным патогеном на территории РФ [16]. Однако за последние 10 лет отмечается плавное снижение доли встречаемости синегнойной палочки в структуре нозокомиальных инфекций, в основном за счет относительного роста роли *Acinetobacter* spp. а затем представителей энтеробактерий [21]. Аналогично постепенно снижается роль *S. aureus* в этиологии нозокомиальных инфекций в РФ: в структуре ИСМП в 2015–2016 гг. доля *S. aureus* составила 8,8% [16]. Наши результаты также показывают сокращение высеваемости устойчивых штаммов *Pseudomonas* spp. и *Staphylococcus* spp. из крови пациентов трансплантологического профиля после 2016 г. На рис. 3, а, б соответственно представлены данные изменения чувствительности к антибиотикам *Pseudomonas* spp. и *Staphylococcus* spp., выделенных из крови пациентов стационара в период с 2009 по 2019 г. включительно. Снижение чувствительности к меропенему и имипенему для *Staphylococcus* spp., наблюдавшееся до 2012 г., сменяется небольшим ростом в 2013 г., после чего переходит на плато, которое сохраняется до настоящего момента. Волнообразная динамика устойчивости штаммов *Pseudomonas* spp. к антибиотикам (рис. 3, б) не позволяет сделать однозначных выводов. Однако следует отметить периоды резкого снижения чувствительности к тиенаму и меропенему в 2012 г. и 2015–2016 гг. При наблюдении подобной картины возникает закономерный вопрос: не стоит ли ожидать значимого роста антибиотикорезистентности *Pseudomonas* spp. и в ближайшие годы? В данном случае наглядна прогностическая роль мониторинга ежегодной чувствительности больничных патогенов для планирования антимикробных мер и тактики сдерживания.

Штаммы мультирезистентных бактерий становятся все более серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. В настоящий момент совершенно очевидно, что и грамотрицательные, и грамположительные бактерии способны успешно решать эволюционную задачу борьбы с антимикробной терапией. Среди основных факторов данных процессов можно выделить:

- 1) изменение проницаемости внешней мембраны для антибиотиков;
- 2) активное выведение препарата из клетки, опосредованное эффлюксными системами;
- 3) необратимое внутриклеточное расщепление лекарственного средства, опосредованное периплазматическими и цитоплазматическими ферментами;
- 4) горизонтальный генетический обмен детерминантами устойчивости;
- 5) формирование биопленки.

Высокая резистентность к карбапенемам у патогенов ESCAPE – результат взаимодействия всех перечисленных механизмов [22–25]. Наибольшее клиническое и эпидемиологическое значение имеет выработка указанными патогенами ферментов, гидролизующих β-лактамно кольцо β-лактамных антибиотиков расширенного спектра и карбапенемаз. β-Лактамные антибиотики расширенного спектра давно являются компонентом схемы лечения серьезных внутрибольничных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями [26]. К β-лактамным антибиотикам относятся такие широко назначаемые лекарства, как пени-

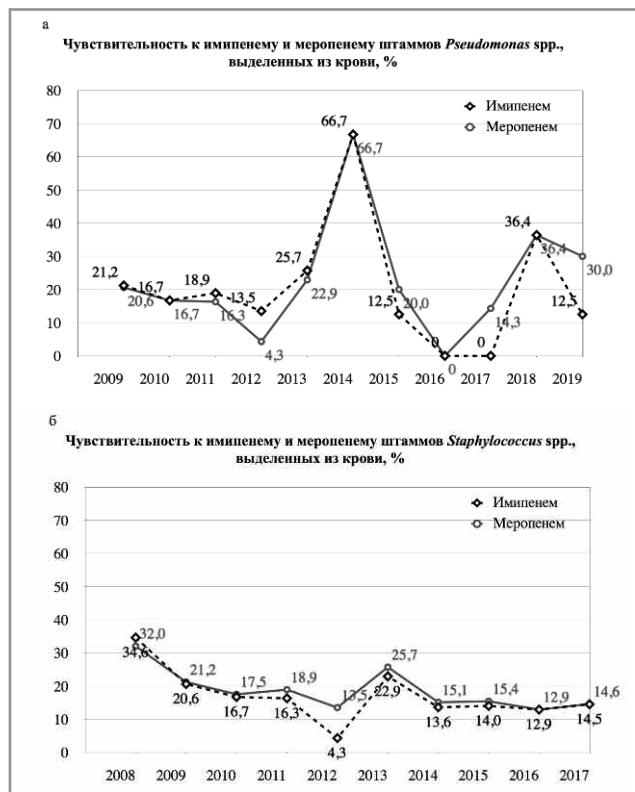


Рис. 3. Диаграмма чувствительности к имипенему и меропенему штаммов *Pseudomonas* spp. (а) и *Staphylococcus* spp. (б), выделенных из крови пациентов с 2009 по 2019 г.

циллины (амоксциллин), пероральные цефалоспорины (цефподоксим и цефуроксим аксетил), парентеральные цефалоспорины (цефепим и цефтриаксон), а также карбапенемы (эртапенем, имипенем и меропенем). Гены β-лактамаз обычно локализованы на плазмиде и переносятся между бактериальными клетками при внутривидовой, межвидовой и межродовой передаче [27]. Исследования, проведенные в последние три десятилетия, показали, что бактерии в большинстве случаев живут в режиме роста биопленки. Антибиотики могут уменьшать количество бактерий в биопленках, но из-за низкой диффузии лекарственных препаратов в биопленку, наличия персистирующих клеток, медленных темпов роста и низкого метаболизма клеток, которые существуют глубоко в биопленке, не могут уничтожить их полностью. Кроме того, в биопленке за счет близости расположения клеток увеличивается риск горизонтальной передачи генов устойчивости [10, 28]. Показано, что представители ESCAPE способны прикрепляться к тканям и формировать биопленку в зонах хирургического вмешательства, что особенно критично в случае органной трансплантологии и применения медицинских имплантатов [29]. Основное клиническое последствие толерантности биопленок к антибиотикам заключается в том, что высокая концентрация антибиотиков, необходимых для лечения инфекций биопленок (для некоторых антибиотиков в 1000 раз выше, чем для планктонных клеток), не может быть достигнута *in vivo* системным введением без токсичности [30, 31].

Распространение полирезистентных штаммов микроорганизмов приняло в последние 5 лет характер эпидемии. В большинстве стран устойчивость возбудителей к антимикробным препаратам неизменно растет, о чем свидетель-

ствуют данные, полученные в отделении интенсивной терапии и отделениях хирургии по всему миру [32–35]. В работе S. Liu и соавт. китайские исследователи охарактеризовали патогенные микроорганизмы, выделяемые из кровотока. Наиболее распространенными среди них в 2015 г. оказались *K. pneumoniae* (16,3%), *A. baumannii* (10,5%), *S. aureus* (5,9%), *P. aeruginosa* (5,7%). Причем показатели резистентности *A. baumannii* и *P. aeruginosa* к противомикробным препаратам в течение последних 10 лет в больнице возросли [35]. Приведенные данные, равно как и наши результаты (см. рис. 1, 2, а), отражают активное увеличение числа МЛУ изолятов *A. baumannii*. Полученная нами диаграмма чувствительности к имипенему и меропенему штаммов *Pseudomonas* spp. имеет волнообразный характер. Аналогичная нестабильная чувствительность к антибиотикам в последнее десятилетие для *P. aeruginosa* приведена и в работе S. Liu и соавт. [35]. Так, полученные нами результаты отражают эпидемиологическую обстановку в трансплантологической клинике и соответствуют показателям мировых центров, что подчеркивает остроту проблемы глобального распространения лекарственно-устойчивых возбудителей ИСМП.

Больничная среда является предпочтительной средой, в которой изоляты ESCAPE могут сохраняться и развиваться. Проанализированы изоляты *A. baumannii*, полученные от пациентов в больницах Нью-Йорка, США, с дикими внебольничными изолятами, полученными от отдельных лиц [36]. Установлено, что дикие штаммы не обладали МЛУ, тогда 58,3% больничных изолятов тождественны или близко родственны, т.е. больницы представляют собой резервуары для клональной передачи. Следовательно, первостепенным полем борьбы с повышенной устойчивостью к антибиотикам должна выступать именно больничная среда. Одним из этапов борьбы с повышенной устойчивостью патогенов к антибиотикам должно стать более пристальное внимание к реализации известных мер по профилактике инфекции в больнице. Помимо медицинских факторов, таких как активность применения антибиотиков, соблюдение гигиены, количественного соотношения между медработниками и пациентами в отделениях интенсивной терапии, существуют факторы, относящиеся к руководящим структурам. Расположение в стационаре лабораторного подразделения, занимающегося микробиологической диагностикой, на порядок улучшает диагностические возможности больницы, а также облегчает проведение профилактического скрининга как обязательного условия успешного инфекционного контроля клиники. Именно такой подход к проблеме эффективности эпидемиологического надзора характерен для российской системы здравоохранения, в частности ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова».

Проблемами антибиотикорезистентности во многих странах занимаются на государственном уровне. В России этой проблемой целенаправленно занимается ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, на базе которого функционирует научно-методический центр по мониторингу антибиотикорезистентности [37]. В 2016 г. разработана российская онлайн-платформа AMRmap (<http://map.antibiotic.ru>), которая позволяет проводить системную оценку данных по устойчивости к антимикробным препаратам различных микроорганизмов. Разработана программа сотрудничества стран Европы по борьбе с КР энтеробактериями, в соответствии с которой каждому конкретному учреждению рекомендовано сосредоточиться на идентификации и контроле собственных наиболее эндемичных возбудителей [1]. Внедрение усиленного мониторинга в подразделениях больницы способствует снижению уровня колонизации КР бактериями [38–40]. Обобщая полученные нами результаты, необходимо подчеркнуть, что мониторинг уровня резистентности основных патогенных микроорганизмов является необходимым условием рациональной антибактериальной терапии в трансплантологической клинике.

Заключение

В настоящее время одна из основных проблем хирургии – риски послеоперационных инфекционных осложнений, которые оказывают существенное влияние на уровень госпитальной летальности, стоит как никогда остро. Полученные в настоящей работе данные позволяют охарактеризовать *Klebsiella* spp. и *Acinetobacter* spp. (входящие в шестерку самых проблемных с точки зрения антибиотикорезистентности микроорганизмов ESCAPE) в качестве актуальных внутрибольничных КР патогенов с нарастающей активностью к распространению. Таким образом, внутрибольничная среда является значимым фактором передачи нозокомиальных условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, представляющих высокий риск для реципиентов солидных органов, нуждающихся в иммуносупрессии. В связи с этим выбор эмпирической терапии крайне затруднителен и требует проведения регулярного локального мониторинга чувствительности в каждом отделении клиники. Использование антимикробных препаратов, исходя из местного профиля устойчивости к антибиотикам в сочетании со строгой практикой инфекционного контроля, способно сократить медикаментозную нагрузку на организм пациентов на фоне сложного процесса реабилитации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Friedrich AW. Control of hospital acquired infections and antimicrobial resistance in Europe: the way to go. *Wien Med Wochenschr.* 2019;169(Suppl. 1):25-30. doi: 10.1007/s10354-018-0676-5
- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: no ES-CAPE! An update from the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48(1):1-12. doi: 10.1086/595011
- Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect.* 2018;18(3):318-27. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3
- Russo A, Giuliano S, Ceccarelli G, et al. Comparison of septic shock due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* or *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* in intensive care unit patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(6):e02562-17. doi: 10.1128/AAC.02562-17
- Rafat C, Messika J, Barnaud G, et al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, a 5-year study in a French ICU. *J Med Microbiol.* 2018;67(8):1083-9. doi: 10.1099/jmm.0.000788
- Huang H, Chen B, Liu G, et al. A multi-center study on the risk factors of infection caused by multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):11. doi: 10.1186/s12879-017-2932-5
- Lee JS, Lee SH, Kim KS, et al. Bacterial infection monitoring in the early period after liver transplantation. *Ann Surg Treat Res.* 2018;94(3):154-8. doi: 10.4174/astr.2018.94.3.154

8. Biderman P, Bugaevsky Y, Ben-Zvi H, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in lung transplant patients in the cardiothoracic intensive care unit. *Clin Transplant*. 2015;29(9):756-62. doi: 10.1111/ctr.12575
9. Руднов В.А., Колотова Г.Б., Багин В.А. и др. Роль управления антимикробной терапией в службе реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018;20(2):132-40 [Rudnov VA, Kolotova GB, Bagin VA, et al. The role of antimicrobial therapy management in the resuscitation and intensive care service of a multidisciplinary Hospital. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2018;20(2):132-40 (In Russ.)]. https://elibrary.ru/download/elibrary_35411377_39194466.pdf
10. Petrosillo N, Drapeau CM, Di Bella S. Emerging infectious disease. In: Elsevier. *Academic Press*. 2014;20:255-72. doi: 10.1016/B978-0-12-416975-3.00020-0
11. Габриэлян Н.И., Арефьева Л.И., Столярова Л.Г. Организация и проведение эпидемиологического и микробиологического мониторинга в кардиохирургической клинике. Учебное пособие. М.: Российская медицинская академия последипломного образования, 2013 [Gabrielyan NI, Arefeva LI, Stolyarova LG. Organization and implementation of epidemiological and microbiological monitoring in a cardiac surgery clinic. Tutorial. Moscow: Rossijskaya medicinskaya akademiya posle-diplomnogo obrazovaniya, 2013 (In Russ.)].
12. Freire MP, Villela Soares Oshiro IC, Bonazzi PR, et al. Surveillance culture for multidrug-resistant gram-negative bacteria: performance in liver transplant recipients. *Infect Control*. 2017;45(3):e40-e44. doi: 10.1016/j.ajic.2016.12.010
13. Bertuzzo VR, Giannella M, Cucchetti A, et al. Impact of preoperative infection on outcome after liver transplantation. *Br J Surg*. 2017;104(2):e172-e181. doi: 10.1002/bjs.10449
14. Karamatakis T, Tsergouli K, Iosifidis E, et al. Impact of active surveillance and infection control measures on carbapenem-resistant gram-negative bacterial colonization and infections in intensive care. *J Hosp Infect*. 2018;99(4):396-404. doi: 10.1016/j.jhin.2018.05.010
15. Габриэлян Н.И., Шарапченко С.О., Драбкина И.В. и др. Грамотрицательные госпитальные патогены в риске развития тяжелых бактериальных инфекций. *Мед. алфавит*. 2019;1(15):31-5 [Gabrielyan NI, Sharapchenko SO, Drabkina IV, et al. Gram-negative hospital-acquired pathogens at risk of developing severe bacterial infections. *Med. alfavit*. 2019;1(15):31-5 (In Russ.)]. doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-15(390)-31-35
16. Белобородов Б.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. *Вестн. анестезиологии и реаниматологии*. 2020;16(1):52-83 [Beloborodov BV, Gusarov VG, Dehnich AV, et al. Diagnostics and antimicrobial therapy of infections caused by multidrug-resistant microorganisms. *Vestn. anesteziologii i reanimatologii*. 2020;16(1):52-83 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2078-5658-2020-16-1-52-83
17. Machuca I, Gutiérrez-Gutiérrez B, Gracia-Ahufinger I, et al. Associated with bacteremia due to colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* with high-level meropenem resistance: importance of combination therapy without colistin and carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(8):e00406-17. doi: 10.1128/AAC.00406-17
18. Dong N, Yang X, Zhang R, et al. Tracking microevolution events among ST11 carbapenemase-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* outbreak strains. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7(1):146. doi: 10.1038/s41426-018-0146-6
19. De Man TJB, Lutgring JD, Lonsway DR, et al. Genomic analysis of a pan-resistant isolate of *Klebsiella pneumoniae*, United States 2016. *MBio*. 2018;9(2):e00440-18. doi: 10.1128/mBio.00440-18
20. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Чувствительность к антибиотикам штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в многопрофильном стационаре. *Инфекция и иммунитет*. 2018;8(1):79-84 [Kozlova NS, Barancevich NE, Barancevich EP. Antibiotic susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in a general hospital. *Infekcija i immunitet*. 2018;8(1):79-84 (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-2018-1-79-84
21. Склеенова Е.Ю., Азизов И.С., Шек Е.А. и др. *Pseudomonas aeruginosa* в РФ: история одного из наиболее успешных нозокомиальных патогенов. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018;20(3):164-71 [Skleenova EJu, Azizov IS, Shek EA, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in the Russian Federation: the history of one of the most successful nosocomial pathogens. *Klin. mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2018;20(3):164-71 (In Russ.)]. doi: 10.36488/cmac.2018.3.164-171
22. Tommasi R, Brown DG, Walkup GK, et al. ESKAPEing the labyrinth of antibacterial discovery. *Nature Rev Drug Dis*. 2015;14:529-42. doi: 10.1038/nrd4572
23. Eren, E. Vijayaraghavan J, Liu J, et al. Substrate specificity within a family of outer membrane carboxylate channels. *PLoS Biol*. 2012;10:e1001242. doi: 10.1371/journal.pbio.1001242
24. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(9):826-36. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01456.x
25. Amaral L, Martins A, Spengler G, Molnar J. Efflux pumps of Gram-negative bacteria: what they do, how they do it, with what and how to deal with them. *Front Pharmacol*. 2014;4:168. doi: 10.3389/fphar.2013.00168
26. Bush K. Bench-to-bedside review: The role of β -lactamases in antibiotic-resistant Gram-negative infections. *Critical Care*. 2010;14:224. doi: 10.1186/cc8892
27. Partridge SR, Kwong SM, Firth N, Jensen SO. Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(4):e00088-17. doi: 10.1128/CMR.00088-17
28. Ciofu O, Tolker-Nielsen T. Tolerance and resistance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms to antimicrobial agents – how *P. aeruginosa* can escape antibiotics. *Front Microbiol*. 2019;10:913. doi: 10.3389/fmicb.2019.00913
29. Lin Q, Deslouches B, Montelaro RC, Di YP. Prevention of ESKAPE pathogen biofilm formation by antimicrobial peptides WLB2 and LL37. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;52:667-72. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.04.019
30. Macia MD, Rojo-Molinero E, Oliver A. Antimicrobial susceptibility testing in biofilm-growing bacteria. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:981-90. doi: 10.1111/1469-0691.12651
31. Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS*. 2013;136:1-51. doi: 10.1111 / apm.12099
32. El-Saed A, Balkhy HH, Alshamrani MM, et al. High contribution and impact of resistant gram negative pathogens causing surgical site infections at a multi-hospital healthcare system in Saudi Arabia, 2007-2016. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):275. doi: 10.1186/s12879-020-4939-6
33. Penes NO, Muntean AA, Moisoiu A, et al. An overview of resistance profiles ESKAPE pathogens from 2010-2015 in a tertiary respiratory center in Romania. *Morphol Embryol*. 2017;58(3):909-22. <https://rjme.ro/RJME/resources/files/580317909922.pdf>
34. Земко В.Ю., Окулич В.К., Дзядзько А.М. Мониторинг антибиотикорезистентности микроорганизмов в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара. *Трансплантология*. 2018;10(4):284-97 [Zemko VJu, Okulich VK, Dzjadz'ko AM. Monitoring of antibiotic resistance of microorganisms in the intensive care unit of a multidisciplinary hospital. *Transplantologija*. 2018;10(4):284-97 (In Russ.)]. doi: 10.23873/2074-0506-2018-10-4284-297
35. Liu S, Wang M, Zheng L, Guan W. Antimicrobial resistance profiles of nosocomial pathogens in regional China: a brief report from two tertiary hospitals in China. *Sci Monit*. 2018;24:8602-7. doi: 10.12659/MSM.911229
36. Zeana C, Larson E, Sahni J, et al. The epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: does the community represent a reservoir? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24:275-9. doi: 10.1086/502209
37. Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю. Практическое применение AMRmap: элементы подхода «от общего к частному» на примере *Klebsiella pneumoniae*. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(2):181-6 [Vinogradova AG, Kuz'menkov

- AJu. Practical application of AMRmap: elements of a general-to-specific approach using the example of *Klebsiella pneumoniae*. *Kliniches-kaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2019;21(2):181-6 (In Russ.)). doi: 10.36488/cmac.2019.2.181-186
38. Lanini S, Costa AN, Puro V, et al. Incidence of carbapenem-resistant gram negatives in Italian transplant recipients: a nationwide surveillance study. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123706. doi: 10.1371/journal.pone.0123706
39. Geladari A, Karampatakis T, Antachopoulos C, et al. Epidemiological surveillance of multidrug-resistant gram-negative bacteria in a solid organ transplantation department. *Transpl Infect Dis*. 2017;19(3):e12686. doi: 10.1111/tid.12686
40. Küpeli E, Ulubay G, Akkurt ES, et al. Long-term pulmonary infections in heart transplant recipients. *Exp Clin Transplant*. 2015;13(Suppl. 1):356-60. doi: 10.6002/ect.mesot2014.p205

Поступила: 08.06.2020

Висцеральный лейшманиоз: трудный дифференциальный диагноз в терапевтической практике

М.Ю. Бровко¹, Л.А. Акулина¹, П.П. Потапов², В.И. Шоломова¹, М.В. Лебедева¹, Т.П. Некрасова¹, В.А. Варшавский¹, Е.В. Волчкова¹, Т.П. Розина^{1,2}, Е.Н. Никулкина¹, Л.С. Карань³, С.В. Моисеев^{1,2}, В.В. Фомин¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

³ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

Лейшманиозы – протозойные трансмиссивные заболевания, характеризующиеся преимущественным поражением внутренних органов (висцеральные лейшманиозы) или кожи (кожные лейшманиозы) с развитием лихорадки, спленомегалии и анемии. В Российской Федерации большинство зафиксированных случаев связано с посещением стран, эндемичных по лейшманиозу; в то же время имеются единичные сообщения о развитии заболевания у лиц, посетивших южные регионы России (Крым, Дагестан) и Закавказье или постоянно проживающих в них. Отсутствие настороженности со стороны клиницистов существенно затрудняет своевременную постановку правильного диагноза и может привести к выбору неверной тактики лечения. В статье рассмотрены современные представления об эпидемиологии, подходах к диагностике и лечению лейшманиоза; обсуждаются особенности представленного клинического случая.

Ключевые слова: лейшманиоз, аутоиммунный гепатит, лимфома, лихорадка неясного генеза.

Для цитирования: Бровко М.Ю., Акулина Л.А., Потапов П.П. и др. Висцеральный лейшманиоз: трудный дифференциальный диагноз в терапевтической практике. Терапевтический архив. 2020; 92 (11): 117–121. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000619

Visceral leishmaniasis: a challenging diagnosis in internal medicine

M.Iu. Brovko¹, L.A. Akulina¹, P.P. Potapov², V.I. Sholomova¹, M.V. Lebedeva¹, T.P. Nekrasova¹, V.A. Varshavskii¹, E.V. Volchkova¹, T.P. Rozina^{1,2}, E.N. Nikulkina¹, L.S. Karan³, S.V. Moiseev^{1,2}, V.V. Fomin¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Leishmaniasis is a vector-born parasitic disease characterized by predominant cutaneous or visceral involvement with fever, hepatosplenomegaly and anemia. Leishmaniasis has relatively high prevalence in tropical and subtropical areas. Several sporadic and mostly imported cases are detected in Russian Federation. Nevertheless, some local incidents are noted in southern areas (Crimea, Dagestan). Lack of epidemiological alertness hampers confirmation of diagnosis and may lead to incorrect treatment. The article summarizes current state of knowledge in epidemiology, diagnostic approach and treatment of leishmaniasis. Particular clinical case is discussed.

Keywords: leishmaniasis, autoimmune hepatitis, lymphoma, fever of unknown origin.

For citation: Brovko M.Iu., Akulina L.A., Potapov P.P., et al. Visceral leishmaniasis: a challenging diagnosis in internal medicine. Therapeutic Archive. 2020; 92 (11): 117–121. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000619

АИГ – аутоиммунный гепатит
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ВЛ – висцеральный лейшманиоз

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГТТ – γ-глутамилтрансфераза
СКВ – системная красная волчанка
ЩФ – щелочная фосфатаза

Введение

Многие инфекционные заболевания могут протекать под маской соматических патологий, в том числе системных ревматологических и гематологических. Дифференциальная диагностика в клинике внутренних болезней требует от врача-интерниста знаний о широком спектре инфекций, обычно не вызывающих затруднений. Вместе с тем повышенная мобильность населения приводит к тому, что в странах с умеренным и холодным климатом все чаще регистрируются заболевания, свойственные экваториальным и тропическим регионам. Среди них стоит особенно выделить так называемые забытые, «пренебрегаемые тропические болезни» (neglected tropical diseases). Согласно перечню Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1] к ним относятся трипаносомоз, трахома, лейшманиоз, трихоцефалез, онхоцеркоз и некоторые другие. Помимо патологий с яркой

и узнаваемой клинической картиной многие «забытые болезни» приводят к значительным диагностическим трудностям и в том числе – лейшманиоз.

Лейшманиоз представляет собой трансмиссивное заболевание, вызываемое простейшими рода *Leishmania* и характеризующееся поражением кожи, лимфатических узлов, селезенки, печени и костного мозга. В роли источника инфекции выступают зараженные животные или люди, а передача заболевания происходит через укусы москитов. В Восточном полушарии основными переносчиками лейшманиоза являются москиты рода *Phlebotomus*; в Северной и Южной Америке в роли переносчика выступают москиты *Lutzomyia* [2]. Патогенными для человека являются более 20 видов лейшманий. В странах Европы, Азии и Африки возбудители заболевания – *Leishmania donovani*, *L. infantum*, *L. tropica*, *L. major* и *L. aethiopica*; в Северной и Южной Америке – *L. mexicana*, *L. venezuelensis*, *L. amazonensis* и *L. (Viannia) braziliensis*.

Жизненный цикл этих простейших состоит из двух стадий. Амастиготы (безжгутиковая форма) – облигатные внутриклеточные паразиты размером 2,5–3,5 мкм, живущие в макрофагах хозяина. При укусе самка москита поглощает циркулирующие в крови макрофаги вместе с амастиготами, которые в пищеварительном тракте насекомого превращаются в жгутиковую форму – промастиготы размером 12–20 мкм. В течение 4–25 дней промастиготы развиваются в пищеварительном тракте насекомого, постепенно приводя к его закупорке. При повторном укусе насекомое срыгивает простейших в ранку, где они захватываются фагоцитами. В них промастиготы снова трансформируются в амастиготы, что приводит к завершению цикла [2].

Эпидемиология

Эндемичными по лейшманиозу считаются страны Южной и Юго-Восточной Азии, Восточной Африки, Средиземноморского региона, Центральной и Южной Америки. В 2017 г. 94% всех случаев лейшманиоза зафиксированы в 7 странах: Бразилии, Эфиопии, Индии, Кении, Сомали, Судане и Южном Судане. На эндемичных по лейшманиозу тер-

риториях проживают более 1 млрд человек, из них более 616 млн – на территориях, эндемичных по висцеральному лейшманиозу (ВЛ). По оценкам ВОЗ, каждый год происходит около 300 тыс. случаев заражения ВЛ [3].

Согласно данным ВОЗ в РФ в 2013–2015 гг. выявлено 16 случаев лейшманиоза (из них 5 – случаи ВЛ); ни один из них не связан с местным заражением [3]. Несмотря на то, что Россия не входит в число стран, эндемичных по лейшманиозу, в южных регионах страны (Крым, Дагестан) и Закавказье отмечены случаи инфицирования, не связанные с посещением эндемичных территорий. Так, по данным Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского, на территории Республики Крым в период 1932–2017 гг. зафиксировано 14 местных случаев заболевания ВЛ [4].

Клиническая картина

В зависимости от преимущественного поражения органов и тканей выделяют 4 варианта развития болезни: кожную (локальную и диффузную), слизисто-кожную, висцеральную (кала-азар) форму лейшманиоза и пост-кала-азар кожный лейшманиоз.

Локальный вариант кожного лейшманиоза развивается на открытых участках тела, которые подвержены укусам насекомых. Наиболее часто в качестве инфекционного агента выступают *L. tropica* и *L. mexicana*. Инкубационный период обычно составляет от 1–4 нед до одного года. В дебюте первичный эффект представляет собой папулу диаметром 1–10 мм, сопровождающуюся локальной гиперемией, гипертермией и зудом. В течение нескольких дней папула последовательно трансформируется в везикулу и пустулу, которая при вскрытии формирует безболезненную округлую язву с толстыми стенками с заостренным краем и дном, представленным грануляционной тканью. Язвы самостоятельно рубцуются в течение длительного времени (до 4 лет), но в 1/3 случаев может наблюдаться рецидивирующее течение кожного лейшманиоза [2].

Диффузный кожный лейшманиоз, преимущественно вызываемый *L. mexicana*, обычно манифестирует в виде плотных эритематозных узелков или красно-коричневых бляшек на открытых участках тела, которые в дальнейшем могут изъязвляться. Для заболевания характерно прогрессирующее течение, при этом процесс может захватывать обширные участки кожи, распространяясь на слизистые оболочки; спонтанной ремиссии не наблюдается [2].

Слизисто-кожный лейшманиоз, преимущественно распространенный в Бразилии, Боливии и Перу (до 90% случаев), чаще всего вызывается *L. braziliensis* [3]. На ранних стадиях характерно поверхностное поражение слизистой носовой полости, поэтому зачастую слизисто-кожный лейшманиоз может протекать незамеченным в течение длительного времени. Постепенное прогрессирование процесса приводит к его распространению на слизистую оболочку глотки, гортани и пищевода, разрушению миндалин, язычка, хрящевой части носовой перегородки [2].

В клинической картине висцерального лейшманиоза доминируют общие симптомы (фебрильная лихорадка, сла-

Сведения об авторах:

Бровка Михаил Юрьевич – к.м.н., зав. отд-нием профпатологии и пульмонологии, Клиника им. Е.М. Тареева, Университетская клиническая больница №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-0023-2701

Акулкина Лариса Анатольевна – врач отд-ния профпатологии и пульмонологии, Клиника им. Е.М. Тареева, Университетская клиническая больница №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-4307-8882

Потапов Павел Петрович – клинический ординатор каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0003-4366-2832

Лебедева Марина Валерьевна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-5923-1837

Некрасова Татьяна Петровна – к.м.н., доц. каф. патологической анатомии им. А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-6376-9392

Варшавский Владимир Анатольевич – д.м.н., проф. каф. патологической анатомии им. А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-5855-3092

Волчкова Елена Васильевна – д.м.н., проф., зав. каф. инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-4581-4510

Розина Тэона Павловна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), доц. каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-7939-1416

Никулкина Елена Николаевна – ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-6084-8749

Карань Людмила Станиславовна – науч. сотр. ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». ORCID: 0000-0002-5927-460X

Моисеев Сергей Валентинович – д.м.н., проф., дир. Клиники им. Е.М. Тареева, зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-7232-4640

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Контактная информация:

Шоломова Виктория Игоревна – врач-пульмонолог отд-ния профпатологии и пульмонологии Клиники им. Е.М. Тареева, Университетская клиническая больница №3, ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(499)248-57-55; e-mail: vsholomova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8785-7968

бость, похудение) и поражение костного мозга, печени, селезенки, лимфатических узлов; тем не менее изредка отмечается субклиническое течение. К числу типичных лабораторных признаков относятся анемия, гипоальбуминемия и гипергаммаглобулинемия. Основными возбудителями являются *L. donovani* (Индия, Восточная Африка), *L. infantum* (Средиземноморский регион), *L. chagasi*, *L. amazonensis* и *L. tropica* в Южной Америке. Инкубационный период висцерального лейшманиоза обычно составляет от 3 до 8 мес, однако может достигать одного года и более. В группе риска находятся дети дошкольного возраста, лица с иммунодефицитом и пониженным питанием [2].

Диагностика

В основе диагностики висцерального лейшманиоза лежит совокупность эпидемиологических, клинических, лабораторных и морфологических данных. Несмотря на типичность основных клинико-лабораторных проявлений ВЛ (лихорадка, гепатоспленомегалия, панцитопения), неспецифичность этих симптомов может существенно затруднить диагностику заболевания. В целях диагностики ВЛ может быть целесообразным использование сразу нескольких методов (гистологические, молекулярные и серологические исследования) [5].

«Золотым стандартом» диагностики ВЛ остается гистологическое исследование биоптатов костного мозга, селезенки и лимфатических узлов, окрашенных по методам Романовского–Гимзы или Лейшмана. При лейшманиозе в цитоплазме макрофагов выявляются клетки с бледно-голубой цитоплазмой и крупным красным ядром, рядом с которым находится кинетопласт в основании жгутика, окрашиваемый в темно-красный или фиолетовый цвет [6]. По данным Р. Srivastava и соавт., наиболее чувствительным (93,1–98,7%) методом является исследование образцов ткани селезенки, несколько менее эффективно исследование костного мозга и лимфоузлов. Для подтверждения диагноза также могут быть использованы микробиологические методы с культивированием на питательных средах [6].

Другими эффективными способами диагностики ВЛ считаются молекулярно-биологические и серологические методы. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) фрагментов ДНК – высокочувствительный метод как при анализе образцов крови, так и при исследовании аспирата костного мозга [7]. В отличие от других форм лейшманиоза для диагностики ВЛ целесообразно использование серологических методов – иммуноферментного анализа, реакции связывания комплемента, чувствительность и специфичность которых достигает 92% [8]. Несмотря на меньшую прогностическую значимость и ненадежность у иммунокомпрометированных лиц, серологические методы относительно просты, в связи с чем они могут быть рекомендованы в качестве 1-й линии диагностики при высокой вероятности ВЛ.

Отмечаются гипергаммаглобулинемия и гипоальбуминемия. В гемограмме имеются признаки гипохромной анемии, пойкилоцитоз, анизоцитоз, анизохромия. Характерны нейтропения и относительный лимфоцитоз, анэозинофилия, увеличение СОЭ.

Лечение

Препаратом выбора для лечения ВЛ, согласно рекомендациям Общества инфекционных болезней Америки и Американского общества тропической медицины и гигиены, остается липосомальная форма амфотерицина В. Подбор дозировки осуществляется на основании иммунного статуса

пациента: для иммунокомпетентных лиц рекомендуется внутривенное введение препарата в дозе 3 мг/кг на 1–5, 14 и 21-й дни от начала терапии (суммарная дозировка – 21 мг/кг); лечение иммунокомпрометированных лиц подразумевает более агрессивную стратегию – 4 мг/кг на 1–5, 10, 17, 24, 31 и 38-е сутки (суммарная дозировка – 40 мг/кг). В качестве альтернативных вариантов терапии могут применяться препараты пятиявалентной сурьмы: внутривенное или внутримышечное введение стибоглюконата натрия или меглума антимоната в дозе 20 мг/кг в сутки в пересчете на сурьму в течение 28 дней [5]. Для контроля безопасности терапии рекомендуется как минимум еженедельный контроль ЭКГ, общего и биохимического анализов крови ввиду гепато- и кардиотоксичности препаратов. Для лечения ВЛ, вызванного *L. donovani*, может быть рекомендован пероральный прием милтефозина в течение 28 дней в дозе 50 мг дважды (при массе тела 30–44 кг) или трижды (масса тела ≥45 кг) в сутки [5].

Описание клинического наблюдения

Пациент А., 43 лет, постоянно проживающий на восточном побережье Крымского полуострова, по профессии – корабельный механик, в течение последних 7 лет посещал страны Африки (Сьерра-Леоне, Анголу), Чили, в 2015–2017 гг. – восточную часть Средиземноморского региона. Заболевание началось остро в октябре 2018 г. с повышения температуры тела до 38,5–40,0°C, появления озноба, обильного пота, без сопутствующих катаральных симптомов. Пациент самостоятельно принимал нестероидные противовоспалительные препараты с положительным эффектом в виде временной нормализации температуры тела. Эпизоды лихорадки повторялись 1–2 раза в сутки. При обследовании отмечалось повышение уровня воспалительных маркеров: С-реактивного белка – до 12 мг/л (норма 0–5), СОЭ – до 28 мм/ч (норма 3–20), активности трансаминаз – аспартатаминотрансферазы (АСТ) – до 135 Ед/л (норма до 37), аланинаминотрансферазы (АЛТ) – до 114 Ед/л (норма до 41); последнее трактовалось в рамках возможного лекарственного гепатита на фоне частого приема нестероидных противовоспалительных препаратов для купирования лихорадки. Проводилась антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия, без эффекта. Пациент обследован в инфекционном стационаре: исключены ВИЧ-инфекция, туберкулез, вирусные гепатиты, малярия, лептоспироз, токсоплазмоз, шистосомоз, фасциоз, лямблиоз, амебиаз. Выполнены стерильная пункция и трепанобиопсия костного мозга – данных о наличии гемобластоза не получено. В то же время по результатам компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием выявлены гепатоспленомегалия, признаки внутрибрюшной лимфаденопатии, множественные гиподенсивные очаги в ткани селезенки. Учитывая высокий риск развития лимфомы селезенки, в декабре 2018 г. пациенту выполнена спленэктомия с одномоментной биопсией внутрибрюшных лимфатических узлов и печени. Гистологические данные не подтвердили диагноз лимфопролиферативного заболевания: в ткани селезенки выявлена атрофия белой пульпы, в ткани лимфоузла – реактивные изменения с наличием синусового гистиоцитоза. Морфологические результаты исследования биоптата печени соответствовали острому гепатиту – многочисленные коагуляционные некрозы паренхимы в сочетании с умеренной лимфоидно-макрофагальной инфильтрацией портальных трактов. Принимая во внимание нарастание цитолиза (4–5-кратное повышение АСТ, АЛТ), а также появление клинических (желтушность кожи и

склер, периодически – потемнение мочи, обесцвеченный кал) и лабораторных [повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) – до 350 Ед/л (норма до 115) и γ -глутамил-трансферазы (ГГТ) – до 479 Ед/л (норма до 75), общего билирубина – до 52 мкмоль/л (норма до 20,5)] признаков холестаза без признаков билиарной обструкции по данным магнитно-резонансной холангиопанкреатографии, обсуждался диагноз аутоиммунного заболевания печени с системными проявлениями. По результатам серологического исследования выявлено наличие небольшого титра антител к микросомальной фракции печени и почек (анти-LKM-1), что в совокупности с результатами лабораторного обследования расценено как проявление аутоиммунного гепатита (АИГ).

С конца декабря 2018 г. пациенту начата терапия глюкокортикостероидами (метилпреднизолон 32 мг/сут), однако какой-либо положительной клинической и лабораторной динамики состояния пациента не наблюдалось. В марте 2019 г. у больного диагностирована внебольничная пневмония тяжелого течения, потребовавшая проведения комбинированной антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия – с эффектом в виде разрешения респираторной симптоматики.

В апреле 2019 г. пациент госпитализирован в Университетскую клинику №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Сохранились гектическая лихорадка с проливными потами, выраженная общая слабость, желтушность кожи и склер; за весь период заболевания масса тела снизилась на 25 кг. При лабораторном обследовании, несмотря на продолжение терапии глюкокортикостероидами, отмечались значительное повышение уровня С-реактивного белка до 40 мг/л (норма до 5), признаки цитолиза и холестаза [АСТ – 262 ед/л (норма до 40), АЛТ – 207 ед/л (норма до 40), общий билирубин – 52 мкмоль/л (норма 3–21), прямой билирубин – 38 мкмоль/л (норма до 5), ГГТ – 1198 ед/л (норма до 73), ЩФ – 1982 ед/л (норма 70–360)]. Также обращали на себя внимание снижение уровня альбумина до 22 г/л (норма 35–52), при отсутствии других признаков снижения синтетической функции печени (протромбиновый индекс 98%), умеренная лейкопения (3,5 тыс/мкл), снижение уровня тромбоцитов в динамике (с 750 тыс/мкл после спленэктомии в декабре 2018 г. до 250 тыс/мкл в апреле 2019 г.). На основании серологического исследования исключены бруцеллез и туляремия. Пересмотрены гистологические препараты печени, внутрибрюшного лимфоузла и трепанобиоптата костного мозга, выявлены лимфо-макрофагальная инфильтрация портальных трактов, очажки коагуляционного некроза в паренхиме и строме печени без выраженной воспалительной инфильтрации с признаками кариорексиса (рис. 1, см. на цветной вклейке); гистиоцитоз синусов лимфатического узла, в цитоплазме отдельных макрофагов – мелкие базофильные включения неправильной формы; в трепанобиоптате костного мозга обнаружены макрофагальные гранулемы (рис. 2, а, см. на цветной вклейке), признаки угнетения эритроидного ростка, продуктивного васкулита и мелкие очажки коагуляционного некроза со слабой воспалительной инфильтрацией, признаками кариорексиса (рис. 2, б, см. на цветной вклейке), что в совокупности с клинико-лабораторными данными позволило заподозрить наличие висцерального лейшманиоза. Проведено серологическое иммуноферментное исследование, выявившее антитела к лейшманиям. Для подтверждения диагноза в ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» выполнено ПЦР-исследование крови и трепанобиоптата костного мозга пациента, выявившее ДНК *Leishmania* spp. (тест-система «АмплиСенс® Лейшманиозы-FL»). Пациент консультирован паразитологом и инфекционистом, рекомендована этиотропная терапия.

После начала лечения отмечен быстрый положительный эффект в виде стойкого снижения температуры тела, улучшения лабораторных показателей.

Обсуждение

Висцеральный лейшманиоз является серьезной проблемой для здравоохранения в странах, эндемичных по данному заболеванию. Клиническая картина заболевания (лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия) неспецифична, поэтому диагностика заболевания при отсутствии эпидемиологической настороженности представляет собой непростую задачу.

В описанном наблюдении установление диагноза в первую очередь требовало проведения дифференциальной диагностики с патологией, сопровождающейся лихорадкой и признаками активного гепатита. Спектр нозологий для проведения диагностического поиска у данного пациента условно разделен на три группы: инфекционные, онкогематологические и аутоиммунные заболевания.

Фебрильная лихорадка, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия могут быть проявлениями заболеваний, характеризующихся гематогенной диссеминацией возбудителя, таких как милиарный туберкулез, бруцеллез или инфекционный эндокардит. При данных заболеваниях также типичными находками являются повышение печеночных ферментов (ЩФ, ГГТ, АЛТ, АСТ) и гипербилирубинемия. Основанием для исключения бактериального эндокардита послужили отрицательные результаты посева крови на стерильность и нормальные результаты эхокардиографии. При милиарном туберкулезе с поражением печени клиническая картина обычно дополняется кашлем с отделением мокроты, абдоминалгиями [9]. Отсутствие респираторных симптомов, типичного поражения легких, очаговых изменений по данным компьютерной томографии печени, а также отрицательные кожные туберкулиновые пробы стали основанием для исключения диагноза туберкулеза.

В клинической картине бруцеллеза преобладающими жалобами являются артралгии, лихорадка, ночная потливость, полилимфаденопатия, слабость, вегетативные расстройства. При обследовании гепато- и спленомегалия выявляются у 36% пациентов, однако признаки гепатита фиксируются редко (около 4%). В эпидемиологическом анамнезе обычно встречаются упоминания о контакте с животными (крупный и мелкий рогатый скот, собаки) или употреблении продуктов животного происхождения [10]. У данного пациента бруцеллез исключен на основании серологического исследования.

Шистосомоз в ряде случаев может протекать с преимущественным поражением печени. Синдром Катаямы клинически проявляется лихорадкой, артралгиями, миалгиями, гепатоспленомегалией, лимфаденопатией и сыпью. В анализах крови характерны эозинофилия, повышенные уровни иммуноглобулинов классов G и E. В свою очередь, в клинической картине гепатолиенального шистосомоза ведущим синдромом является цирроз печени, при этом отмечаются портальная гипертензия и гиперспленизм на фоне сохранной функции печени. На более поздних стадиях заболевания отмечается появление печеночно-клеточной недостаточности, асцита [11]. В описанном клиническом случае отсутствовала портальная гипертензия, результаты серологического анализа на антитела к шистосомам отрицательные.

Проблема дифференциальной диагностики висцерального лейшманиоза и гемобластозов связана с общностью клинической картины и лабораторных отклонений данных заболеваний. Для многих лимфом (как В-, так и Т-клеточ-

ных) характерны так называемые Б-симптомы (субфебрилитет или лихорадка, ночная потливость, слабость, похудение). Аналогично наблюдению представленного пациента, в литературе описаны случаи ошибочной диагностики гематологических заболеваний, приведшие к спленэктомии [12]. Преобладание гепатоспленомегалии, Б-симптомов наиболее характерно для гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы, ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы, а также для лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов [13–15]. Лимфома маргинальной зоны селезенки преимущественно поражает лиц старшего возраста. В клинко-лабораторной картине преобладают спленомегалия и лимфоцитоз; при этом заболевании Б-симптомы относительно редки. Помимо селезенки в патологический процесс вовлекаются костный мозг и печень, однако периферическая лимфаденопатия нехарактерна. В биоптате костного мозга выявляют зрелые В-клетки, формирующие инфильтраты [15]. В описанном нами клиническом наблюдении диагноз лимфопролиферативного заболевания исключен на основании не соответствующей ему гистологической картины.

В ряде случаев течение ВЛ клинически может напоминать развитие аутоиммунной патологии: системной красной волчанки (СКВ), АИГ, ревматоидного артрита, первичного билиарного холангита, первичной и вторичной криоглобулинемии. С клинических позиций наиболее сходен с ВЛ синдром Фелти, проявляющийся эрозивным поражением суставов, артралгиями, гепатоспленомегалией, нейтропенией, анемией [16]. Отсутствие суставного синдрома позволило исключить данную патологию из дифференциального диагноза. Случаи ошибочной диагностики АИГ у пациентов с ВЛ носят казуистический характер, при этом у пациентов наблюдают лихорадку, значительное повышение трансаминаз, гипергаммаглобулинемию в сочетании с появлением в крови серологических маркеров АИГ [17]. Причиной исключения

АИГ из диагностического поиска у данного пациента стала нетипичная гистологическая картина: отсутствие лобулярной гепатита, мостовидных или ступенчатых некрозов, розеток гепатоцитов, преимущественно лимфо-макрофагальная инфильтрация портальных трактов. В ряде случаев с анемией, лимфопенией, гепатоспленомегалией протекает СКВ. Однако для установления диагноза СКВ требуется наличие лабораторных критериев заболевания, которые не выявлены у пациента. Вместе с этим при висцеральном лейшманиозе возможен широкий спектр аутоиммунных отклонений, которые при соответствующей клинической картине могут привести к выбору неверной тактики ведения. По данным E. Liberopoulos и соавт., разнообразные аутоантитела могут выявляться у многих пациентов с висцеральным лейшманиозом без других признаков аутоиммунных заболеваний [17]. В этом небольшом проспективном исследовании, включившем 16 пациентов, наиболее распространенные иммунологические нарушения представлены повышенными титрами антинуклеарного фактора (88%), ревматоидного фактора (63%), криоглобулинемии (50%). I. Santana и соавт. обобщены 28 случаев, в которых первоначально клинические и лабораторные признаки ВЛ расценены как обострение или дебют СКВ [18].

Заключение

Несмотря на редкость встречаемости в РФ, ВЛ в ряде случаев должен быть учтен при выработке тактики обследования пациента, особенно при наличии соответствующей клинической картины и эпидемиологического анамнеза. Выявление различных лабораторных эпифеноменов (в том числе признаков аутоиммунных заболеваний) не исключает ВЛ и требует продолжения дифференциально-диагностического поиска.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization, Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases: First WHO Report on neglected tropical diseases (Geneva: World Health Organization 2010). Accessed 7 Oct 2018.
2. Torres-Guerrero E, Quintanilla-Cedillo MR, Ruiz-Esmenjaud J, et al. Leishmaniasis: a review. *Fl000 Res*. 2017;6:750.
3. WHO. Epidemiological situation. WHO – 2018.
4. Баранец М.С., Ермак Т.Н., Понировский Е.Н. Клинико-эпидемиологические особенности висцерального лейшманиоза в Республике Крым. *Терапевтический архив*. 2017;89(11):100-4 [Baranets MS, Ermak TN, Ponirovsky EN. Clinical and epidemiological features of visceral leishmaniasis in the Republic of Crimea. *Therapeutic Archive*. 2017;89(11):100-4 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2017891100-104
5. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, et al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Am J Trop Med Hyg*. 2017;96(1):24-5. doi: 10.4269/ajtmh.16-84256
6. Srivastava P, Dayama A, Mehrotra S, et al. Diagnosis of visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2011;105(1):1-6. doi: 10.1016/j.trstmh.2010.09.006
7. Antinori S, Calattini S, Longhi E, et al. Clinical Use of Polymerase Chain Reaction Performed on Peripheral Blood and Bone Marrow Samples for the Diagnosis and Monitoring of Visceral Leishmaniasis in HIV-Infected and HIV-Uninfected Patients: A Single-Center, 8-Year Experience in Italy and Review of the Literature. *Clin Infect Dis*. 2007;44(12):1602-10. doi: 10.1086/518167
8. Boelaert M, Verdonck K, Menten J. Rapid tests for the diagnosis of visceral leishmaniasis in patients with suspected disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. doi: 10.1002/14651858.CD009135.pub2
9. Hickey AJ, Gounder L, Moosa M-YS, et al. A systematic review of hepatic tuberculosis with considerations in human immunodeficiency virus co-infection. *BMC Infect Dis*. 2015;15:209. doi: 10.1186/s12879-015-0944-6
10. Dean AS, Crump L, Greter H, et al. Clinical Manifestations of Human Brucellosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(12):e1929c. doi: 10.1371/journal.pntd.0001929
11. Shaker Y, Samy N, Ashour E. Hepatobiliary Schistosomiasis. *J Clin Transl Hepatol*. 2014;2(3):212-6. doi: 10.14218/JCTH.2014.00018
12. Kawakami A, Fukunaga T, Usui M. Visceral leishmaniasis misdiagnosed as malignant lymphoma. *Intern Med*. 1996;35(6):502-6. doi: 10.2169/internalmedicine.35.502
13. Yabe M, Miranda RN, Medeiros LJ. Hepatosplenic T-cell Lymphoma: a review of clinicopathologic features, pathogenesis, and prognostic factors. *Hum Pathol*. 2018;74(5):16. doi: 10.1016/j.humphath.2018.01.005
14. Lunning MA, Vose JM. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: the many-faced lymphoma. *Blood*. 2017;129(9):1095-102. doi: 10.1182/blood-2016-09-692541
15. Lamy T, Moignet A, Loughran TP. LGL leukemia: from pathogenesis to treatment. *Blood*. 2017;129(9):1082-94. doi: 10.1182/blood-2016-08-692590
16. Owlia MB, Newman K, Akhtari M. Felty's Syndrome, Insights and Updates. *Open Rheumatol J*. 2014;8(129):36. doi: 10.2174/1874312901408010129
17. Liberopoulos E, Kei A, Apostolou F, et al. Autoimmune manifestations in patients with visceral leishmaniasis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2013;46(4):302-5. doi: 10.1016/j.jmii.2012.01.016
18. Santana IU, Dias B, Nunes EAS. Visceral leishmaniasis mimicking systemic lupus erythematosus: Case series and a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(6):658-65. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.12.004

Поступила 07.02.2020

© 2020 Russian translation with permission from Taylor & Francis, an Informa business Reprinted from Current Medical Research and Opinion 2019;35(8):1355-64. V. Taieb et al.: A network meta-analysis of the efficacy and safety of baloxavir marboxil versus neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza in otherwise healthy patients.

Перевод статьи выполнен ООО «Объединенная редакция». Под защитой авторских прав Taylor & Francis, an Informa business. Первоначально статья опубликована: Current Medical Research and Opinion 2019;35(8):1355-64. Напечатано с разрешения Taylor & Francis, an Informa business.

Сетевой метаанализ эффективности и безопасности балоксавира марбоксила в сравнении с ингибиторами нейраминидазы при лечении гриппа у пациентов без факторов риска

Ванесса Тайеб¹, Хидэтоши Икеока², Фан-Фан Ма³, Катажина Борковска⁴, Самюэль Абальеа³, Кейко Тон⁵, Нобуо Хироцу⁶

¹Creativ-Ceutical, Лондон, Великобритания;

²Shionogi & Co., Ltd., Осака, Япония;

³Creativ-Ceutical, Париж, Франция;

⁴Creativ-Ceutical, Краков, Польша;

⁵Shionogi Limited, Лондон, Великобритания;

⁶Клиника Хироцу, Канагава, Япония

Резюме

Цель. Балоксавир марбоксил (балоксавир) – первый ингибитор кэп-зависимой эндонуклеазы, который изучается на предмет его использования для лечения гриппа по схеме: однократный прием внутрь. В данном сетевом метаанализе (СМА) проведена оценка эффективности и безопасности балоксавира в сравнении с другими противовирусными препаратами при лечении гриппа у пациентов без факторов риска.

Методы. Систематический обзор литературы проведен на 14 ноября 2016 г. в базах Medline, Embase, CENTRAL и ICHUSHI с целью отбора рандомизированных контролируемых исследований противовирусных препаратов, применяемых для лечения гриппа. СМА, включивший 22 исследования, выполнен с целью сравнения эффективности и безопасности балоксавира и других противовирусных препаратов.

Результаты. Время до облегчения всех симптомов при лечении балоксавиром значительно короче в сравнении с занамивиром (разница в медиане времени 19,96 ч; 95% байесовский доверительный интервал – credibility interval, CrI [3,23; 39,07]). Время до прекращения выделения вируса у пациентов, принимавших балоксавир, значительно короче в сравнении с занамивиром и осельтамивиром (47,00 ч; 95% CrI [28,18; 73,86] и 56,03 ч [33,74; 87,86] соответственно). Среднее снижение вирусного титра от исходного уровня через 24 ч от начала лечения балоксавиром значительно более выражено в сравнении с другими препаратами. Различия по другим исходам эффективности незначительные. Значимых различий в безопасности балоксавира и других противовирусных препаратов не выявлено, за исключением риска развития нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, который при лечении балоксавиром снижался в сравнении с осельтамивиром и лантанамивиром.

Заключение. СМА подтвердил, что балоксавир по показателям эффективности не уступает или превосходит другие противовирусные препараты, при этом имеет сопоставимый с ними профиль безопасности. Лечение балоксавиром приводило к значительному снижению вирусного титра в сравнении с занамивиром, осельтамивиром и перамивиром и снижению выделения вируса в сравнении с занамивиром и осельтамивиром.

Ключевые слова: балоксавир, грипп, сетевой метаанализ, пациенты без факторов риска.

Для цитирования: Тайеб В., Икеока Х., Ма Ф.-Ф. и др. Сетевой метаанализ эффективности и безопасности балоксавира марбоксила в сравнении с ингибиторами нейраминидазы при лечении гриппа у пациентов без факторов риска. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (11): 122–131. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000870

Приложение к данной статье доступно онлайн: <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1584505>.

A network meta-analysis of the efficacy and safety of baloxavir marboxil versus neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza in otherwise healthy patients

Vanessa Taieb¹, Hidetoshi Ikeoka², Fang-Fang Ma³, Katarzyna Borkowska⁴, Samuel Aballea³, Keiko Tone⁵, Nobuo Hirotsu⁶

¹Creativ-Ceutical, London, UK;

²Shionogi & Co. Ltd., Osaka, Japan;

³Creativ-Ceutical, Paris, France;

⁴Creativ-Ceutical, Krakow, Poland;

⁵Shionogi Limited, London, UK;

⁶Hirotsu Clinic, Kanagawa, Japan

Aim. Baloxavir marboxil (baloxavir) is the first cap-dependent endonuclease inhibitor being studied for the treatment of influenza in single oral dosing regimen. This network meta-analysis (NMA) evaluated the efficacy and safety of baloxavir compared to other antivirals for influenza in otherwise healthy patients.

Methods. A systematic literature review was performed on 14 November 2016 in Medline, Embase, CENTRAL, and ICHUSHI to identify randomized controlled trials assessing antivirals for influenza. A NMA including 22 trials was performed to compare the efficacy and safety of baloxavir with other antivirals.

Results. The time to alleviation of all symptoms was significantly shorter for baloxavir compared to zanamivir (difference in median time 19.96 h; 95% CrI [3.23, 39.07]). The time to cessation of viral shedding was significantly shorter for baloxavir than zanamivir and oseltamivir (47.00 h; 95% CrI [28.18, 73.86] and 56.03 h [33.74, 87.86], respectively). The mean decline in virus titer from baseline to 24 h was significantly greater for baloxavir than for the other drugs. Other differences in efficacy outcomes were not significant. No significant differences were found between baloxavir and the other antivirals for safety, except total drug-related adverse events where baloxavir demonstrated a decrease compared to oseltamivir and laninamivir.

Conclusion. The NMA suggests that baloxavir demonstrated better or similar efficacy results compared to other antivirals with a comparable safety profile. Baloxavir led to a significant decrease in viral titer versus zanamivir, oseltamivir and peramivir and decreased viral shedding versus zanamivir and oseltamivir.

Keywords: baloxavir, influenza, network meta-analysis, otherwise healthy patients.

For citation: Taieb V., Ikeoka H., Ma F.-F., et al. A network meta-analysis of the efficacy and safety of baloxavir marboxil versus neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza in otherwise healthy patients. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (11): 122–131. DOI: 10.1080/03007995.2019.1584505

ГПЗ – гриппоподобное заболевание
КИ – клиническое исследование
НЯ – нежелательное явление
ОШ – отношение шансов
ПГ – подтвержденный грипп

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
СМА – сетевой метаанализ
СОЛ – систематический обзор литературы
CrI (credibility interval) – байесовский доверительный интервал

Вступление

Грипп – это сезонная острая вирусная инфекция дыхательных путей, которая характеризуется среднетяжелым или тяжелым течением, а в некоторых случаях может приводить к смерти. Для данного заболевания характерны лихорадка, головная боль, кашель, боль в горле, миалгия, насморк или заложенность носа, усталость, слабость и потеря аппетита [1].

Симптомы гриппа и симптомы, вызываемые другими респираторными вирусами, обычно схожи, поэтому эпидемиологи зачастую используют термин «гриппоподобное заболевание» (ГПЗ) для обозначения вирусных респираторных инфекций [2]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения ГПЗ – это острая респираторная инфекция, протекающая с лихорадкой 38°C и выше и кашлем или болью в горле [3].

Грипп несет серьезные медицинские и гуманитарные угрозы, поскольку ассоциируется со смертностью или повышенной заболеваемостью и снижением качества жизни заболевших. Число госпитализаций по поводу гриппа в США колеблется в пределах от 140 тыс. (сезон 2011/2012 гг.) до 710 тыс. (сезон 2014/2015 гг.) [4]. Исследование, проведенное Н. Молинари и соавт. в 2007 г., позволило спрогнозировать, что в США общие экономические затраты, связанные с гриппом, могут достичь 87 млрд дол. США в год [5]. В Японии в 2015 г. число пациентов с гриппом, нуждавшихся в медицинской помощи, приблизилось к эпидемическому уровню, и расходы здравоохранения оценены в 15 млн. Орган национального эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями (NESID) сообщил, что в Японии в течение сезона 2014/2015 гг. по поводу гриппа госпитализированы 12 705 пациентов [6].

Противовирусные препараты рекомендуется назначать для лечения гриппа в основном у пациентов, имеющих повышенный риск развития осложнений гриппа [7]. Обычно используют противовирусные препараты, относящиеся к классу ингибиторов нейраминидазы, такие как осельтамивир, занамибир, ланинамивир и перамивир [8]. Однако к этому классу препаратов выявлено развитие резистентности, что привело к необходимости поиска более эффективных лекарственных средств [4].

Ингибитор кэп-зависимой эндонуклеазы балоксавир марбоксил разработан как препарат, способный снижать вирус-

ную нагрузку, облегчать симптомы гриппа и обеспечивать преимущество схемы лечения за счет однократного приема внутрь. В исследовании CAPSTONE-1 балоксавир сравнивали с плацебо и осельтамивиром. Балоксавир продемонстрировал значительное уменьшение времени до облегчения симптомов и снижение вирусного титра в крови пациентов по сравнению с плацебо [9]. Спустя 1, 2 и 4 дня от начала лечения доля пациентов, имевших положительный результат теста на титр вируса гриппа, была значительно меньше в группе балоксавира в сравнении с группой осельтамивира [9]. Кроме того, среднее время до прекращения выделения вируса у пациентов, получавших балоксавир, составляло 24 ч в сравнении с 72 ч в группе осельтамивира ($p < 0,0001$) и 96 ч в группе плацебо ($p < 0,0001$) [10]. Лечение балоксавиром, как правило, хорошо переносилось пациентами, характеризовалось меньшей общей частотой нежелательных явлений – НЯ (20,7%) в сравнении с плацебо (24,6%) или осельтамивиром (24,8%) [9] и приводило к снижению частоты НЯ, вызванных приемом препарата, по сравнению с лечением осельтамивиром.

Несмотря на то, что балоксавир продемонстрировал лучшую эффективность при лечении гриппа у пациентов без факторов риска по сравнению с плацебо и осельтамивиром, прямых исследований, сравнивающих эффективность балоксавира с другими противовирусными препаратами, не проводилось.

Цель исследования – оценить относительную эффективность и безопасность балоксавира у пациентов с гриппом без факторов риска по сравнению с плацебо, осельтамивиром, занамибиром, ланинамивиром и перамивиром с использованием сетевого метаанализа (СМА) на основе всех опубликованных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

Методы

Систематический обзор литературы

Систематический обзор литературы (СОЛ) по сравнительной эффективности и безопасности противовирусных препаратов для лечения гриппа проведен в соответствии с методами, разработанными Центром по обзорам и распространению информации (CRD) [11] и Кокрановским руководством по систематическим обзорам исследований [12]. СОЛ фокусировался на РКИ с участием пациентов с симптомами гриппа (ГПЗ или подтвержденный грипп – ПГ).

Таблица 1. Критерии включения и исключения в/из СМА

Элементы включения/исключения	Критерии включения	Критерии исключения
Популяция	Пациенты с симптомами гриппа без факторов риска (ГПЗ или ПГ)	Пациенты с высоким риском осложнений
Лечение/препарат сравнения	Балоксавир марбоксил 40 мг у пациентов <80 кг или 80 мг у пациентов >80 кг однократно; осельтамивир 75 мг 2 раза в день в течение 5 дней; занамивир 10 мг 2 раза в день в течение 5 дней; ланинамивир 40 мг однократно; перамивир 300 мг однократно; плацебо	
Показатели	Эффективность: время до облегчения всех симптомов, время до исчезновения лихорадки, время до прекращения выделения вируса, изменение вирусного титра через 24 ч в сравнении с исходным уровнем, изменение вирусного титра через 48 ч в сравнении с исходным уровнем, время возврата к состоянию здоровья до гриппа, частота развития пневмонии Безопасность: любые НЯ, НЯ, связанные с приемом препарата, рвота, связанная с приемом препарата, диарея, связанная с приемом препарата	
Дизайн исследования	РКИ	Описание клинических случаев, письма и исторические статьи
Срок публикаций	Только конференции/конгрессы: 2015–2016 и 2014 гг. для ESWI, поскольку в 2015 г. конференции не проводились	

Поиск проведен на 14 ноября 2016 г. в базах MEDLINE (с 1946 г. по настоящее время); EMBASE (доступ через интерфейс OVID – с 1974 г. по настоящее время); Кокрановского центрального регистра контролируемых исследований (CENTRAL) и базе Игаку-Чуо Засси (ICHUSHI).

Кроме того, проведен поиск тезисов конференций и конгрессов на нескольких релевантных веб-сайтах. Дополнительные источники, такие как ClinicalTrials.gov и регулирующие веб-сайты (EMA, FDA и PMDA), использованы для сбора соответствующих документов; детальную информации о конференциях, конгрессах, дополнительных источниках и процессе отбора, а также о реализованных стратегиях поиска можно найти в Приложении. Никаких ограничений в отношении временного или географического охвата не применялось. Поиск тезисов конференций/конгрессов ограничивался 2015 г. или более поздним периодом. Исследования, включенные в СОЛ, отобраны двумя рецензентами, а разногласия разрешены с помощью третьего рецензента. Извлеченные данные включали характеристики публикации, детали исследования, характеристики пациентов, результаты и ограничения исследований. Один рецензент извлекал данные из выбранных публикаций, а второй проверял их качество.

Сетевой метаанализ

СМА позволяет сравнивать методы лечения, которые не сравнивались в прямых РКИ. Оценка относительных эффектов препаратов базируется на всех доступных доказательствах, полученных при проведении как прямых, так и непрямых сравнений [13]. СМА проведен с целью сравнения относительной эффективности и безопасности балоксавира и ингибиторов нейраминидазы и плацебо с акцентом на дозировки, рекомендуемые в Японии [7]: осельтамивир 75 мг 2 раза в день в течение 5 дней; занамивир 10 мг 2 раза в день в течение 5 дней; ланинамивир 40 мг однократно и перамивир 300 мг однократно.

В СМА были включены исследования с участием пациентов в возрасте 12–80 лет с симптомами гриппа (полная сеть); исследования с участием пациентов с факторами риска исключены [14]. В СМА были включены исследова-

ния, проведенные в общей популяции (т.е. включавшие небольшую долю пациентов за рамками данного возрастного диапазона или с некоторыми факторами риска). Подробно критерии включения и исключения исследований в СМА представлены в **табл. 1**. Анализ исходов эффективности осуществлялся в популяции инфицированных (т.е. с гриппом, подтвержденным результатами лабораторных тестов) пациентов с назначенным лечением (ИТТ), анализ исходов безопасности – в общей популяции (с ПГ и неподтвержденным гриппом). Анализ чувствительности включал только те исследования, в которых принимали участие пациенты в возрасте 12–65 лет (ограниченная сеть).

Исходы, оцениваемые в СМА, выбраны по принципу целесообразности, клинической значимости и потребности в модели экономической эффективности. Учитывались следующие исходы: время до облегчения всех симптомов, время до исчезновения лихорадки, время до прекращения выделения вируса, изменение вирусного титра через 24 ч по сравнению с исходным уровнем, общее количество НЯ, НЯ, связанные с приемом препарата, рвота, связанная с приемом препарата. Время до прекращения выделения вируса оценивали по титру вируса, а не количеству копий РНК, оцененному с помощью полимеразной цепной реакции в определенное время. Результаты изменения вирусного титра через 48 ч по сравнению с исходным уровнем, время, необходимое для возврата к состоянию здоровья до гриппа, частота развития пневмонии и диареи, связанной с приемом препарата, представлены в Приложении. Для оценки моделей СМА применили байесовский подход с использованием метода Монте-Карло на основе цепи Маркова (МСМС), имплементированного в программном пакете WinBUGS. Для параметров модели применяли априорное распределение.

Для исходов, определяемых временем до наступления событий (time-to-event outcomes), предполагалось, что функция выживаемости подчиняется экспоненциальному распределению; входными данными для анализа стал логарифм степени опасности и связанной с ней стандартной ошибки (SE). Для изменения вирусного титра от исходного уровня в качестве первоначальных данных использовали среднее

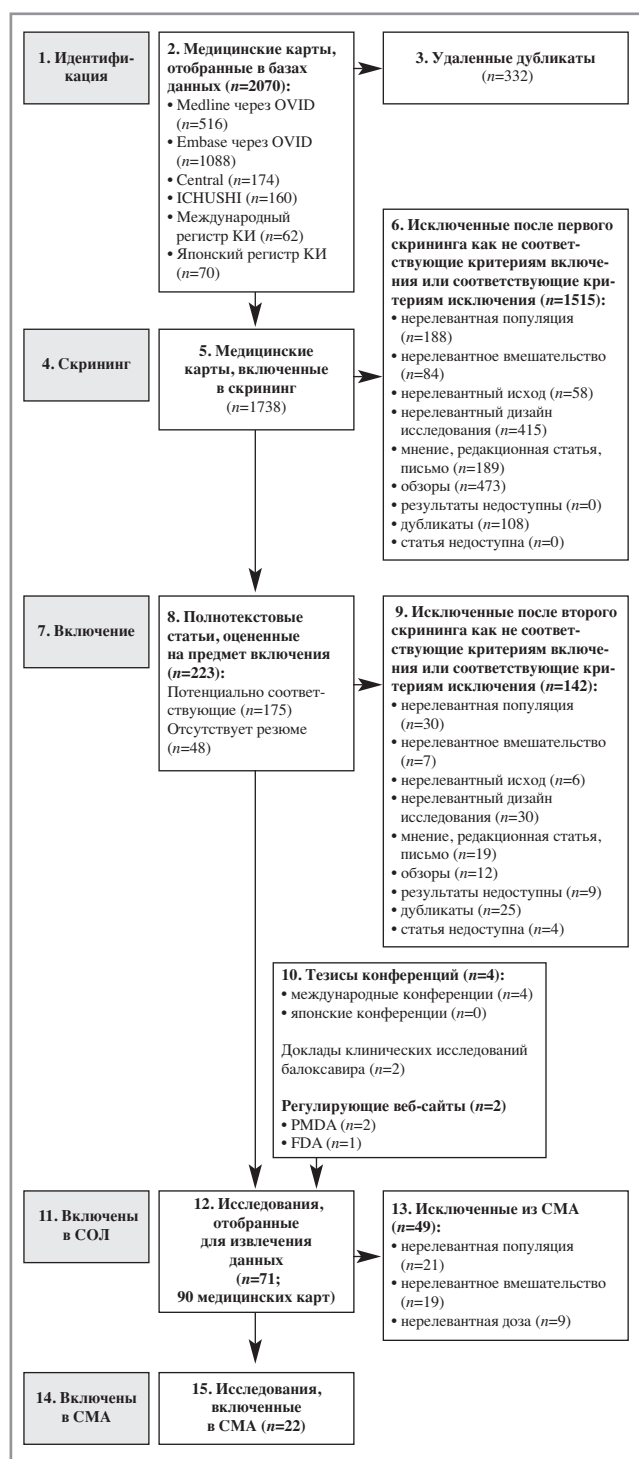


Рис. 1. Блок-схема PRISMA процесса отбора исследований клинической эффективности и безопасности.

изменение для каждого препарата и связанные с ним стандартные ошибки. Частоту всех НЯ, НЯ, связанных с приемом препарата, и рвоты, связанной с приемом препарата, оценивали по числу пациентов с такими исходами среди общего числа пациентов в группе.

Разница в среднем изменении между двумя видами лечения и разница в медиане времени до наступления события считались статистически значимыми, если 95% байесовского доверительного интервала (credibility interval – CrI) не

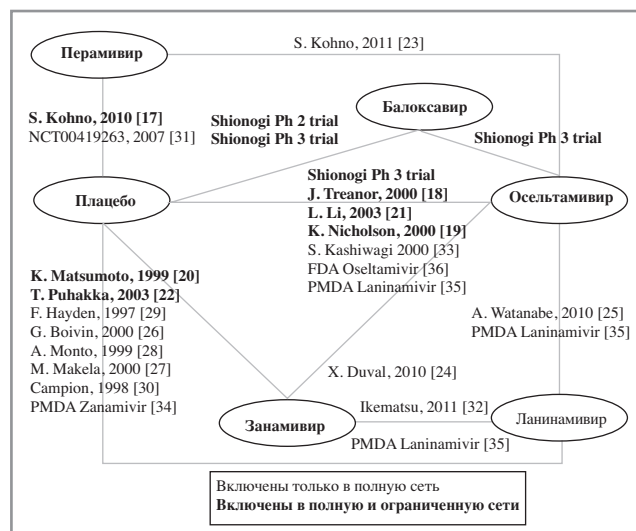


Рис. 2. Сеть доказательств.

включали 0 (ноль). Отношение шансов (ОШ) считалось статистически значимым, если 95% CrI не включали 1. В некоторых статьях показатели времени до облегчения симптомов представлены в днях, а в других – в часах, но в нашем анализе все данные преобразованы в часы. Использовали как модели фиксированных эффектов, так и модели случайных эффектов. Модели выбирали на основании информационного критерия отклонения (DIC), при этом модель случайных эффектов выбирали, если DIC был снижен более чем на 5 пунктов по сравнению с моделью фиксированных эффектов [15, 16].

Результаты

В ходе поиска литературы было выявлено 2070 источников (Medline – n=516; Embase – n=1088; CENTRAL – n=174; ICHUSHI – n=160; Международный регистр клинических исследований – КИ – n=62; Японский регистр КИ – n=70). В конечном итоге после добавления исследований балоксавира II и III фазы в СМА включено 22 исследования. Половина исследований (n=11) включала небольшое число пациентов за пределами возрастного диапазона 12–80 лет; в эти исследования были включены взрослые или пациенты старше 12 лет, без указания максимального возраста. Подробная информация о процессе отбора представлена на **рис. 1**, а краткий обзор всех исследований, включенных в СМА, – в **табл. 2**.

Сеть доказательств представлена на **рис. 2**, а резюме доказательств для каждого анализируемого исхода – в **табл. 3**. На основе DIC выбрана модель случайных эффектов для времени облегчения всех симптомов, времени до исчезновения лихорадки и изменения вирусного титра через 24 ч по сравнению с исходным уровнем, в то время как модель фиксированных эффектов выбрана для времени до прекращения выделения вируса, общих НЯ, НЯ, связанных с приемом препарата, и рвоты, связанной с приемом препарата. Результаты метаанализа для исходов эффективности и безопасности представлены на **рис. 3 и 4** соответственно.

Анализ времени до облегчения всех симптомов включал 14 исследований (6 препаратов; 5403 пациента). Лечение балоксавиром ассоциировалось со значительно более коротким временем до облегчения всех симптомов по сравнению с занамивиром (разница в медиане времени до облегчения всех симптомов, 95% CrI: 19,96 ч [3,23; 39,07]) и плацебо (29,36 ч [15,34; 45,82]). Не выявлено значимых различий по

Таблица 2. Перечень исследований, включенных в СМА

Авторы	Номер исследования	Статус гриппа	Возрастной диапазон	Лечебное вмешательство	Препараты сравнения
Shionogi, исследование II фазы	JapicCTI-153090	ПГ	20–64	Балоксавир 10, 20, 40 мг однократно	Плацебо
Shionogi, исследование III фазы	NCT02954354	ПГ	12–64	Балоксавир 40, 80 мг однократно	Осельтамивир 75 мг 2 раза в сутки + плацебо
S. Kohno и соавт., 2010 [17]	н/у	ПГ	20–64	Перамивир 300 мг	Плацебо
J. Treanor и соавт., 2000 [18]	н/у	ГПЗ			
	18–65	Осельтамивир 75 мг 2 раза в сутки	Плацебо		
K. Nicholson и соавт., 2000 [19]	н/у	ГПЗ	18–65	Осельтамивир 75 мг 2 раза в сутки	Плацебо
K. Matsumoto и соавт., 1999 [20]	н/у	ГПЗ	16–65	Занамивир 10 мг 2 раза в сутки	Плацебо
L. Li и соавт., 2003 [21]	н/у	ГПЗ	18–65	Осельтамивир 75 мг 2 раза в сутки	Плацебо
T. Puhakka и соавт., 2003 [22]	н/у	ГПЗ	17–29	Занамивир 10 мг 2 раза в сутки	Плацебо
S. Kohno и соавт., 2011 [23]	JapicCTI-R100123	ПГ	20–80	Перамивир 300 мг 1 раз в сутки	Осельтамивир 75 мг 2 раза в сутки
X. Duval и соавт., 2010 [24]	NCT00799760	ПГ	18–85	Занамивир 10 мг 2 раза в сутки + плацебо	Осельтамивир 75 мг 2 раза в сутки + плацебо
A. Watanabe и соавт., 2010 [25]	NCT00803595	ПГ	20–77	Ланинамивир 40 мг	Осельтамивир 75 мг 2 раза в сутки
G. Boivin и соавт., 2000 [26]	н/у	ГПЗ	>12	Занамивир 10 мг 2 раза в сутки	Плацебо
M. Makela и соавт., 2000 [27]	н/у	ГПЗ	12–81	Занамивир 10 мг 2 раза в сутки	Плацебо
A. Monto и соавт., 1999 [28]	н/у	ГПЗ	>13	Занамивир 10 мг 2 раза в сутки	Плацебо
F. Hayden и соавт., 1997 [29]	н/у	ГПЗ	>13	Занамивир 10 мг 2 раза в сутки	Плацебо
Campion и соавт., 1998 [30]	н/у	ГПЗ	>12	Занамивир 10 мг 2 раза в сутки	Плацебо
NCT00419263, 2007 [31]	NCT00419263	ПГ	>18	Перамивир 300 мг	Плацебо
Ikematsu, 2011 [32]	н/у	ПГ	Дети + взрослые	Ланинамивир 40 мг	Занамивир 10 мг 2 раза в сутки
S. Kashiwagi и соавт., 2000 [33]	н/у	ГПЗ	16–80	Осельтамивир 75 мг 2 раза в сутки	Плацебо
PMDA zanamivir package insert [34]	н/у	ПГ	Взрослые	Занамивир 20 мг	Плацебо
PMDA laninamivir report [35]	н/у	н/у	Взрослые	Ланинамивир 40 мг	Осельтамивир 150 мг
FDA oseltamivir [36]	н/у	ПГ	>13	Осельтамивир 150 мг	Плацебо

Примечание: н/у – не указано.

влиянию на данный исход между балоксавиром и ланинамивиром (6,41 ч [-15,48; 32,10]), осельтамивиром (6,33 ч [-6,89; 19,54]) или перамивиром (7,60 ч [-8,49; 24,78]).

В анализ времени до исчезновения лихорадки было включено 9 исследований (6 препаратов; 3772 пациента). Время до исчезновения лихорадки при лечении балоксавиром

было значительно короче в сравнении с плацебо (разница в медиане времени до исчезновения лихорадки – 19,12 ч [6,44; 33,25]); в то же время достоверных различий между балоксавиром и занамивиром (4,65 ч [-20,06; 41,56]), ланинамивиром (0,41 ч [-18,82; 24,20]), осельтамивиром (-1,14 ч [-14,16; 10,33]) или перамивиром (-1,69 ч [-17,50; 14,48]) не наблюдалось.

Таблица 3. Резюме доказательств при оценке исходов эффективности и безопасности

Исходы	Количество включенных исследований	Число включенных пациентов	Ссылки
Эффективность			
Время до облегчения всех симптомов	14	5403	J. Treanor и соавт., 2000 [18]*; S. Kohno и соавт., 2011 [23]; X. Duval и соавт., 2010 [24]; A. Watanabe и соавт., 2010 [25]; S. Kohno и соавт., 2010 [17]; L. Li и соавт., 2003 [21]*; K. Nicholson и соавт., 2000 [19]*; K. Matsumoto и соавт., 1999 [20]*; F. Hayden и соавт., 1997 [29]*; NCT00419263, 2007 [31]; S. Kashiwagi и соавт., 2000 [33]*; Shionogi phase III trial; Shionogi phase II trial; PMDA zanamivir package insert
Время до исчезновения лихорадки	9	3772	S. Kohno и соавт., 2011 [23]; A. Watanabe и соавт., 2010 [25]; Li и соавт., 2003 [21]*; K. Nicholson и соавт., 2000 [19]*; NCT00419263, 2007 [31]; Ikematsu, 2011 [32]; S. Kashiwagi и соавт., 2000 [33]*; Shionogi phase II trial; Shionogi phase III trial
Время до прекращения выделения вируса	3	1078	G. Boivin и соавт., 2000 [26]*; F. Hayden и соавт., 1997 [29]*; Shionogi phase III trial
Изменение титра вируса через 24 ч по сравнению с исходным уровнем	9	3195	J. Treanor и соавт., 2000 [18]*; T. Puhakka и соавт., 2003 [22]*; K. Nicholson и соавт., 2000 [19]*; G. Boivin и соавт., 2000 [26]; NCT00419263, 2007 [31]; Shionogi phase III trial; Shionogi phase II trial; S. Kohno и соавт., 2010 [17]; S. Kohno и соавт., 2011 [23]
Безопасность			
Любые (все) НЯ	10	5628	S. Kohno и соавт., 2011 [23]; S. Kohno и соавт., 2010 [17]; T. Puhakka и соавт., 2003 [22]; M. Makela и соавт., 2000 [27]; A. Monto и соавт., 1999 [28]; Campion и соавт., 1998 [30]; S. Kashiwagi и соавт., 2000 [33]; A. Watanabe и соавт., 2010 [25]; Shionogi phase III trial; Shionogi phase II trial
НЯ, связанные с приемом препарата	8	4528	S. Kohno и соавт., 2011 [23]; L. Li и соавт., 2003 [21]; A. Monto и соавт., 1999 [28]; K. Matsumoto и соавт., 1999 [20]; F. Hayden и соавт., 1997 [29]; Shionogi phase II trial; Shionogi phase III trial; A. Watanabe и соавт., 2010 [25]
Рвота, связанная с приемом препарата	5	3297	J. Treanor и соавт., 2000 [18]; S. Kohno и соавт., 2011 [23]; K. Nicholson и соавт., 2000 [19]; Shionogi phase III trial; PMDA Laninamivir Report

*Результаты в популяции с ПГ включены в СМА.

Время до прекращения выделения вируса изучали в 3 исследованиях (4 препарата; 1078 пациентов). Использование балоксавира привело к значительному сокращению времени до прекращения выделения вируса по сравнению с занамивиром (разница в медиане времени до прекращения выделения вируса: 47,00 ч [28,18; 73,86]), осельтамивиром (56,03 ч [33,74; 87,86]) и плацебо (84,04 ч [50,65; 131,90]).

Анализ изменения вирусного титра через 24 ч по сравнению с исходным уровнем включал 9 исследований (5 препаратов; 3195 пациентов). Среднее изменение через 24 ч по сравнению с исходным уровнем было значительно большим при лечении балоксавиром, чем при лечении занамивиром (разница в среднем изменении вирусного титра по сравнению с исходным уровнем: 2,49 log₁₀TCID₅₀/мл [1,12; 3,85]), осельтамивиром (2,30 log₁₀TCID₅₀/мл [1,32; 3,30]), перамивиром (2,31 log₁₀TCID₅₀/мл [1,19; 3,49]) и плацебо (2,98 log₁₀TCID₅₀/мл [2,10; 3,90]).

Анализ риска развития общих НЯ включал 10 исследований (6 препаратов; 5628 пациентов). Не отмечено досто-

верных различий в частоте НЯ при лечении занамивиром и балоксавиром (ОШ 1,01 [0,72; 1,42]), ланинамивиром и балоксавиром (1,02 [0,65; 1,57]), осельтамивиром и балоксавиром (1,12 [0,85; 1,47]), перамивиром и балоксавиром (1,02 [0,70; 1,50]) или плацебо и балоксавиром (1,28 [0,96; 1,69]).

В анализ НЯ, связанных с приемом препарата, было включено 8 исследований (6 препаратов; 4528 пациентов). При лечении осельтамивиром и ланинамивиром ОШ для НЯ, связанных с приемом препарата, значительно выше, чем при лечении балоксавиром (ОШ 1,92 [1,18; 3,20] и 2,02 [1,05; 3,99] соответственно). Риск НЯ, связанных с приемом препарата, не отличался при лечении занамивиром и балоксавиром (1,03 [0,55; 1,92]), перамивиром и балоксавиром (1,25 [0,67; 2,36]) или плацебо и балоксавиром (1,15 [0,67; 1,95]).

В анализ частоты рвоты, связанной с приемом препарата, было включено 5 исследований (5 препаратов; 3297 пациентов). Риск развития рвоты, связанной с приемом препарата, достоверно не отличался у пациентов, принимавших балоксавир в сравнении с осельтамивиром (ОШ 2,42 [0,48; 19,26]),

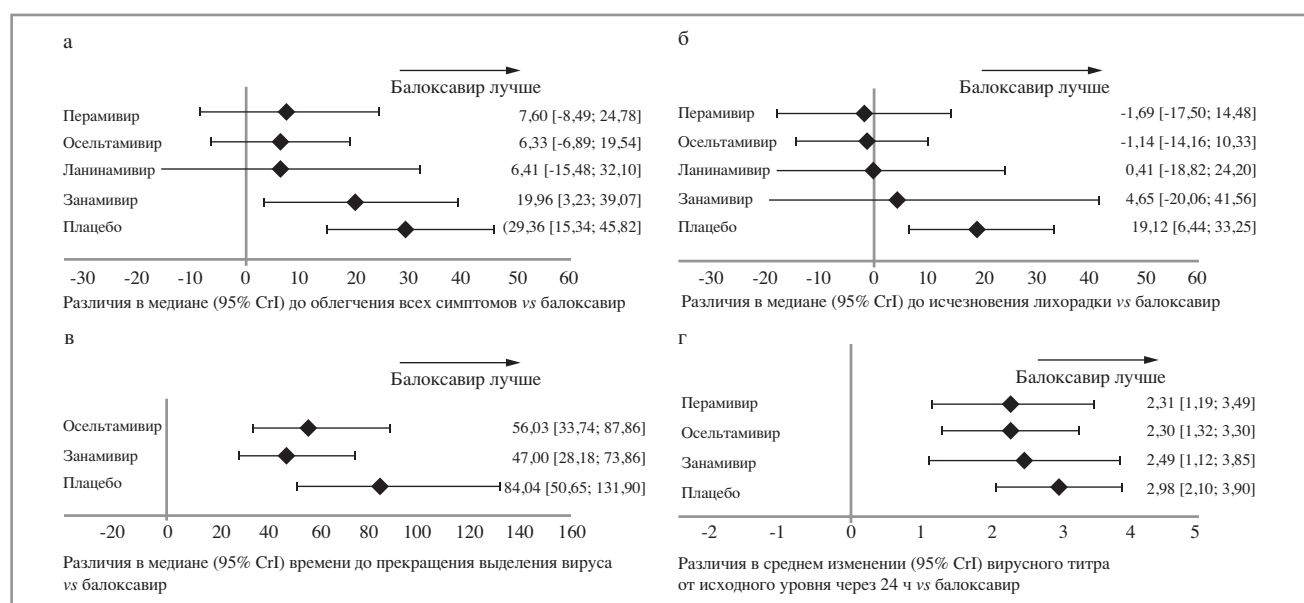


Рис. 3. Результаты исходов эффективность vs балоксавир.

перамивиром (0,26 [0,02; 3,10]), ланинамивиром (0,21 [0,01; 3,35]) или плацебо (0,65 [0,12; 5,41]).

Анализ чувствительности, который фокусировался на исследованиях, включавших только пациентов в возрасте от 12 до 65 лет, дал результаты, аналогичные тем, которые получены из полной сети исследований, что свидетельствует о том, что включение небольшой доли лиц вне возрастного диапазона 12–65 лет не оказало большого влияния на результаты. Детальная информация представлена в Приложении.

Анализ времени возврата к состоянию здоровья до гриппа не выявил значимых различий у пациентов, принимавших балоксавир и другие противовирусные препараты. Влияние балоксавира на изменение вирусного титра через 48 ч по сравнению с исходным уровнем было значительно более выражено, чем у занамивира, перамивира и плацебо, при этом достоверных различий между балоксавиром и осельтамивиром не выявлено.

При анализе частоты развития пневмонии не было выявлено значимых различий при использовании балоксавира и занамивира, осельтамивира, перамивира или плацебо. Риск развития лекарственной диареи не отличался достоверно у пациентов, получавших балоксавир, и пациентов, получавших осельтамивир, перамивир, ланинамивир или плацебо (см. Приложение).

Обсуждение

В данном исследовании методом СМА, включавшем 22 клинических исследования, изучались эффективность и безопасность балоксавира по сравнению с другими противовирусными препаратами при лечении гриппозной инфекции. Прорецензировано, что по эффективности балоксавир не уступает или превосходит осельтамивир, перамивир, ланинамивир и занамивир, особенно в отношении времени до облегчения всех симптомов и времени до прекращения выделения вируса, при этом обладает благоприятным профилем безопасности.

По сравнению с занамивиром в дозе 20 мг балоксавир демонстрировал значительно более высокую эффективность в отношении времени до облегчения всех симптомов, времени до прекращения выделения вируса, изменения вирус-

ного титра через 24 ч в сравнении с исходным уровнем и изменения вирусного титра через 48 ч в сравнении с исходным уровнем. Лечение балоксавиром значительно эффективнее, чем лечение осельтамивиром в дозе 150 мг, в отношении времени до прекращения выделения вируса и изменения вирусного титра через 24 ч в сравнении с исходным уровнем. При приеме балоксавира изменения вирусного титра от исходного уровня через 24 ч и через 48 ч были значительно более выражены в сравнении с перамивиром в дозе 300 мг. Других значимых отличий не наблюдалось. Анализ исходов (конечных точек) безопасности показал более низкое ОШ для НЯ, связанных с приемом препарата, при лечении балоксавиром по сравнению с лечением осельтамивиром и ланинамивиром. Других достоверных различий в отношении риска развития НЯ, связанных с приемом препарата, общих НЯ, рвоты, связанной с приемом препарата, и диареи, связанной с приемом препарата, при лечении балоксавиром и другими противовирусными препаратами не выявлено.

Согласно данным исследования, проведенного в США и включавшего почти 800 пациентов, занамивир по эффективности не отличался от плацебо [34]. В другом исследовании Кс. Дюваль и соавт. осельтамивир проявлял значительно более высокую клиническую и вирусологическую эффективность по сравнению с занамивиром [24]. По мнению авторов, это могло быть следствием субоптимальных дозировок в группе занамивира, поскольку значения IC_{50} для вирусов А (H3N2) в сезоне 2008–2009 гг. были в 2–3 раза выше для занамивира, чем для осельтамивира. Учитывая, что наш анализ включал эти исследования, результаты сравнения эффективности балоксавира и занамивира следует интерпретировать с осторожностью.

Во многих исследованиях в качестве косвенного показателя contagiозности вируса гриппа человека использовали показатель выделения вируса [37–39]. В исследовании Т. Цанг и соавт. показано, что лечение осельтамивиром приводит к снижению contagiозности сезонного гриппа А (H1N1) [40]. Также подсчитано, что почти все случаи вторичного инфицирования (97%) произошли внутри семьи [40], и эти результаты также согласуются с данными других исследований [41–43]. Таким образом, балоксавир может быть более эффективным в предотвращении развития вторичного

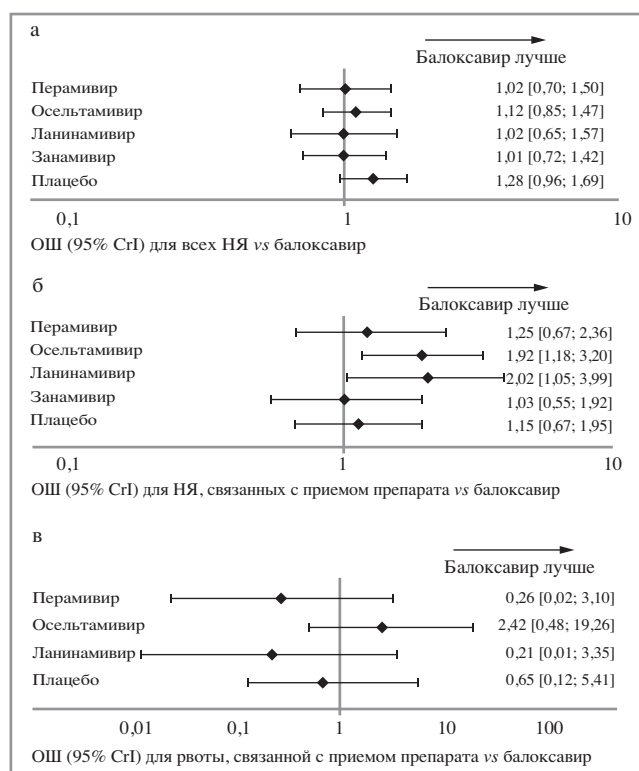


Рис. 4. Результаты исходов безопасность vs балоксавир.

инфицирования и распространения болезни, так как он сокращает время до прекращения выделения вируса и быстро снижает вирусную нагрузку.

В процессе поиска было найдено 3 ранее опубликованных метаанализа лечения гриппа. В работе К. Ванг и соавт. [44] представлены объединенные данные исследований занамивира и осельтамивира в сравнении с плацебо, однако этот обзор включал только детей, поэтому его результаты не сопоставимы с результатами нашего анализа. В исследовании Дж. Бурч и соавт. [45] занамивир и осельтамивир сравнивали с плацебо. Эффективность занамивира и осельтамивира выше при анализе популяции ИТТ в сравнении с популяцией ИТТ. В исследовании Д. Турнер и соавт. [46] результаты оценки исходов эффективности свидетельствовали в пользу активного препарата vs плацебо (иногда статистически достоверно), при этом значимых различий в отношении исходов безопасности между активным препаратом и плацебо не выявлено. Данные результаты согласуются с нашими выводами.

Сила доказательств настоящего СМА заключается в том, что он базируется на СОЛ, поиск которой проведен в нескольких базах данных, включая японские, с обширным поиском вручную. Количество включенных исследований довольно большое по сравнению с количеством препаратов, рассмотренных в анализе [6], благодаря чему доступны данные по наиболее значимым исходам, и результаты по каждому препарату не зависели от единичного исследования. Также не выявлено значительного влияния на результаты анализа чувствительности в связи с большим количеством строгих критериев включения, а это предполагает, что анализ надежен в отношении выбора исследований.

Сезонный грипп ассоциируется с высоким уровнем заболеваемости и госпитализаций [47]. Несмотря на то, что симптомы гриппа обычно проходят самостоятельно, он может ухудшать качество жизни как пациентов, так и их семей [48].

Провести сравнение относительной эффективности балоксавира в отношении уменьшения отдельных симптомов гриппа: кашля, боли в горле, головной боли, назальных симптомов, лихорадки, мышечной боли, повышенной утомляемости и частоты респираторных осложнений (синусита, бронхита и отита среднего уха), уровня инфицированности внутри домохозяйства, госпитализации и смертности – в нашем исследовании не представлялось возможным из-за отсутствия соответствующих исследований. Для оценки эффективности противовирусных препаратов в отношении этих исходов необходимо провести дополнительные исследования.

Одним из ограничений нашего анализа стало то, что он включал пациентов с ПГ без факторов риска. Исследования, включавшие пациентов из группы высокого риска, исключены из СМА, поскольку их результаты и результаты, полученные в исследованиях балоксавира, которые включали здоровых в остальном людей, несопоставимы. Анализ исходов эффективности проводился в популяции ИТТ, анализ исходов безопасности – в общей группе участников исследования. Поскольку во многих странах рутинное тестирование на грипп не проводится, оценка в ИТТ-популяции (без учета статуса инфекции) позволила бы увеличить количество релевантных результатов и могла бы рассматриваться как более приемлемая в клинической практике [49]. Однако в целом результаты оценки эффективности у пациентов с ГПЗ могут быть несопоставимы между исследованиями, поскольку будут зависеть от доли случаев истинного гриппа среди всех пациентов с ГПЗ, которая может варьировать в зависимости от определения ГПЗ, а также от сезона к сезону.

Другим ограничением стала неоднородность в определении исходов между исследованиями. Первичным исходом в большинстве исследований, включенных в СМА, стало время до облегчения всех симптомов, однако в выборе количества анализируемых симптомов наблюдалась неоднородность. Как правило, исследования включали 7 симптомов (кашель, боль в горле, головную боль, назальные симптомы, лихорадку/озноб, миалгию и повышенную утомляемость) [17–19, 23–25, 31]. В исследовании, проведенном К. Мацумото и соавт. [20], анализировались только 3 симптома (лихорадка, головная боль и миалгия), но, поскольку эти симптомы являются наиболее важными, было сочтено целесообразным включить эти результаты в наш анализ. Также в исследовании С. Кашиваги и соавт. [33] не указаны анализируемые симптомы, упоминалась только общая «продолжительность гриппа», однако это исследование мы сочли значимым для нашего анализа.

Еще одним источником неоднородности в определении исходов являлось пороговое значение разрешения лихорадки, которое колебалось в диапазоне от $\leq 36,9^{\circ}\text{C}$ [36] до $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$ [32], что могло быть связано с различными методами измерения температуры тела. Однако определить причину этих различий сложно, поскольку в значительном количестве исследований не сообщалось о методе измерения. Не имелось оснований полагать, что любое из этих различий могло повлиять на эффективность лечения, поэтому анализ проведен, несмотря на неоднородность определений исходов.

Достоверность клинического диагноза пневмонии при отсутствии критериев и без рентгеновского обследования является спорной [49]. Диагностические критерии пневмонии определены в исследованиях балоксавира, в которых анализировались только рентгенологически подтвержденные случаи; в других исследованиях никакие подробности определения пневмонии не указаны. Эти различия могут

быть потенциальным источником неоднородности между исследованиями.

Качество отчетов РКИ нельзя назвать оптимальным [50]. В некоторых случаях неоднородность в определении исходов не представляется возможным установить ввиду отсутствия адекватной и прозрачной отчетности по данному вопросу.

Балоксавир продемонстрировал значительное снижение частоты развития НЯ, связанных с приемом препарата, в сравнении с осельтамивиром и лантанамивиром, однако различий в общем количестве НЯ между ними не наблюдалось. Некоторые из зарегистрированных НЯ связаны с естественным течением гриппа, в то время как к НЯ, связанным с приемом препарата, относили такие, которые потенциально могли быть вызваны проводимым лечением. Таким образом, наблюдаемые различия, возможно, обусловлены новым механизмом действия балоксавира, который отличается от механизмов действия других противовирусных препаратов и который может влиять на возникновение НЯ, связанных с приемом препарата.

Определение НЯ, связанных с приемом препарата, изменялось с течением времени, что могло создать источник неоднородности между исследованиями осельтамивира и занамивира (проводимыми между 1997 и 2003 гг.) и исследованиями лантанамивира, перамивира и балоксавира, которые осуществлялись недавно (2007 г. и позже). Таким образом, результаты оценки НЯ, связанных с приемом лекарств, следует интерпретировать с осторожностью.

Сопоставимость результатов исследований может быть сомнительной, поскольку ответ на лечение способен варьировать между сезонами или странами в зависимости от циркулирующих штаммов вируса [45, 49]. Модель случайных эффектов учитывает неоднородность исследований и, следовательно, принимает во внимание варианты, вызванные различиями между сезонами. Модель случайных эффектов не выбрана для некоторых анализов ввиду предположения, что для этих конечных точек либо неоднородность между исследованиями или сезонами незначительна, либо не имелось достаточно данных, чтобы отделить различия между препаратами от различий между сезонами.

Заключение

В данном исследовании методом СОЛ и СМА оценивали относительную эффективность и безопасность балоксавира в сравнении с другими противовирусными препаратами для лечения гриппа. Согласно полученным данным при лечении балоксавиром время до облегчения всех симптомов значительно короче в сравнении с занамивиром и плацебо; раз-

личий между балоксавиром и другими ингибиторами нейраминидазы не выявлено. Также балоксавир более эффективен в контроле вирусной нагрузки (время до прекращения выделения вируса и изменение вирусного титра через 24 ч по сравнению с исходным уровнем) в сравнении с другими противовирусными препаратами. Профиль безопасности балоксавира сопоставим с другими противовирусными препаратами. Данные результаты свидетельствуют о целесообразности использования балоксавира у здоровых в остальном пациентов с гриппом и могут помочь врачам в принятии решений при выборе препарата. Необходимы дополнительные исследования эффективности балоксавира при лечении осложнений гриппа у пациентов из группы высокого риска.

Прозрачность

Декларация о финансировании

Данное исследование (дизайн и проведение, сбор данных, руководство, анализ и интерпретация данных, проверка и утверждение рукописи) финансировалось Shionogi & Co. Ltd.

Вклад авторов

Концепция и дизайн: Х.И., К.Т., В.Т., С.А. Сбор данных: В.Т., С.А., К.Б., Ф.М. Анализ и интерпретация данных: Х.И., К.Т., В.Т., С.А., К.Б., Ф.М., Н.Х. Составление рукописи: В.Т., С.А., Ф.М., Х.И., К.Т. Критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания: В.Т., С.А., Ф.М., Х.И., К.Т., К.Б., Н.Х. Получение финансирования: Х.И., К.Т.

Декларация финансовых/иных отношений

В.Т., Ф.М., К.Б. и С.А. сообщили, что получали грантовое финансирование от Shionogi & Co. Ltd. во время проведения исследования и помимо представленной работы. К.Т. сообщила, что является сотрудницей Shionogi Limited. Х.И. сообщил, что является сотрудником Shionogi & Co. Ltd. Н.Х. сообщил, что получал персональный и другие гонорары от Shionogi & Co. Ltd. помимо представленной работы.

Creativ-Ceutical Ltd выполнила СМА при финансовой поддержке Shionogi & Co. Ltd. Авторы выражают благодарность Такахиро Хасэгава (Shionogi) за помощь в проведении биостатистического анализа и Ютаку Сайсе (Shionogi) за медицинский вклад. Мы также благодарим Йоши Ониши (Creativ-Ceutical) за сотрудничество и ценный технический вклад, а также Навель Джафер и Моник Даббус (Creativ-Ceutical) за помощь в написании медицинских материалов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nabeshima S, Kashiwagi K, Ajisaka K, et al. A randomized, controlled trial comparing traditional herbal medicine and neuraminidase inhibitors in the treatment of seasonal influenza. *J Infect Chemother*. 2012;18:534-43.
2. Kelly H, Birch C. The causes and diagnosis of influenza-like illness. *Aust Fam Physician*. 2004;33:305-9.
3. National Institute of Infectious Diseases. IASR 36(11), Influenza 2014/15 season/Japan [Internet; cited 2016 Nov 7]. Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/en/iasr-e/865-iasr/6096-tpc429.html>.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Estimated Influenza Illnesses, Medical Visits, Hospitalizations, and Deaths Averted by Vaccination in the United States [Internet]. 2016 [updated 2016 Dec 13; cited 2017 Jan 18]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/2015-16.htm>
5. Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine*. 2007;25:5086-96.
6. National institute of infectious diseases. Influenza 2014/15 season, Japan [Internet]. 2015 [cited 2016 Nov 7]. Available from: <http://www.nih.go.jp/niid/en/component/content/article/865-iasr/6096-tpc429.html>
7. Takaku F. Manual of therapeutic agents 2018. Igaku Syoin. 2018:1576-81.

8. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med*. 2005;353:1363-73.
9. Osaka JaPf, NJ – Shionogi & Co., Ltd. Shionogi to present S-033188 phase 3 CAPSTONE-1 study results for treatment of influenza at ID-WEEK 2017 [Internet]. 2017 [cited 2018 Mar 7]. Available from: <https://www.prnewswire.com/news-releases/shionogi-to-present-s-033188-phase-3-capstone-1-study-results-for-treatment-of-influenza-at-idweek-2017-300531077.html>
10. Portsmouth S, Kawaguchi K, Arai M, et al. Cap-dependent endonuclease inhibitor S-033188 for the treatment of influenza: results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study in otherwise healthy adolescents and adults with seasonal influenza. *Open Forum Infectious Dis*. 2017;4:S734.
11. Centre for Reviews and Dissemination, U.o.Y. Systematic Reviews – CRD's guidance for undertaking reviews in health care. York: University of York; 2008.
12. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0 [Internet]. 2011 [cited 2016 Nov 7]. Available from: [http://handbook-5-1.cochrane.org/\[13\]](http://handbook-5-1.cochrane.org/[13]) Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med*. 2002;21:2313-24.
14. Centers for Disease Control and Prevention. People at High Risk of Developing Flu-Related Complications [Internet] [cited 2017 March 6]. Available from: https://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm
15. Spiegelhalter D, Best N, Carlin B, et al. Bayesian measures of model complexity and fit. *Quality Control Appl Statistics*. 2003;48:431-2.
16. Dias S, Sutton AJ, Ades AE, et al. Evidence synthesis for decision making 2: a generalized linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Decis Making*. 2013;33:607-17.
17. Kohno S, Kida H, Mizuguchi M, et al. Efficacy and safety of intravenous peramivir for treatment of seasonal influenza virus infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:4568-74.
18. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA*. 2000;283:1016-24.
19. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet*. 2000;355:1845-50.
20. Matsumoto K, Ogawa N, Nerome K, et al. Safety and efficacy of the neuraminidase inhibitor zanamivir in treating influenza virus infection in adults: results from Japan. GG167 Group. *Antivir Ther*. 1999;4:61-8.
21. Li L, Cai B, Wang M, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study of oseltamivir phosphate for treatment of influenza infection in China. *Chin Med J (Engl)*. 2003;116:44-8.
22. Puhakka T, Lehti H, Vainionpää R, et al. Zanamivir: a significant reduction in viral load during treatment in military conscripts with influenza. *Scand J Infect Dis*. 2003;35:52-8.
23. Kohno S, Yen MY, Cheong HJ, et al. Phase III randomized, double-blind study comparing single-dose intravenous peramivir with oral oseltamivir in patients with seasonal influenza virus infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:5267-76.
24. Duval X, van der Werf S, Blanchon T, et al. Efficacy of oseltamivir-zanamivir combination compared to each monotherapy for seasonal influenza: a randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med*. 2010;7:e1000362.
25. Watanabe A, Chang SC, Kim MJ, et al. Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate versus oseltamivir for treatment of influenza: a double-blind, randomized, noninferiority clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2010;51:1167-75.
26. Boivin G, Goyette N, Hardy I, et al. Rapid antiviral effect of inhaled zanamivir in the treatment of naturally occurring influenza in otherwise healthy adults. *J Infect Dis*. 2000;181:1471-4.
27. Makela MJ, Pauksens K, Rostila T, et al. Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled European study. *J Infect*. 2000;40:42-8.
28. Monto AS, Fleming DM, Henry D, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis*. 1999;180:254-61.
29. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenzavirus infections. GG167 Influenza Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337:874-80.
30. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. *Lancet*. 1998;352:1877-81.
31. Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists (MIST). BioCryst Pharmaceuticals. Evaluation of the Efficacy and Safety of Peramivir in Subjects With Uncomplicated Acute Influenza [Internet]. 2007 [cited 2016 Nov 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00419263?term=NCT00419263&rank=1>
32. Ikematsu. Clinical efficacy at the early stage of inhaled anti-influenza drug zanamivir after inhalation randomized open label test. *J Japan Clin Inter Med Assoc*. 2011;26(2):215-9.
33. Kashiwagi S, Kudoh S, Watanabe A, et al. Clinical efficacy and safety of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza – placebo-controlled double-blind multicenter phase III trial. kansenshogakuzasshi. 2000;74:1044-61.
34. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Relenza (Zanamivir) package insert. 2017.
35. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Report on the Deliberation Results (Laninamivir). 2010.
36. Food and Drug Administration. Center for drug evaluation and research (Application number: 021246Orig1s045 and 021087Orig1s062) Labeling. 2012.
37. Suess T, Remschmidt C, Schink SB, et al. Comparison of shedding characteristics of seasonal influenza virus (sub)types and influenza A(H1N1)pdm09; Germany, 2007–2011. *PLoS One*. 2012;7:e51653.
38. Lau LL, Ip DK, Nishiura H, et al. Heterogeneity in viral shedding among individuals with medically attended influenza A virus infection. *J Infect Dis*. 2013;207:1281-5.
39. Fielding JE, Kelly HA, Mercer GN, et al. Systematic review of influenza A(H1N1)pdm09 virus shedding: duration is affected by severity, but not age. *Influenza Other Res*. 2014;8:142-50.
40. Tsang TK, Cowling BJ, Fang VJ, et al. Influenza A virus shedding and infectivity in households. *J Infect Dis*. 2015;212:1420.
41. Gubareva LV, Novikov DV, Hayden FG. Assessment of hemagglutinin sequence heterogeneity during influenza virus transmission in families. *J Infect Dis*. 2002;186:1575.
42. Poon LL, Chan KH, Chu DK, et al. Viral genetic sequence variations in pandemic H1N1/2009 and seasonal H3N2 influenza viruses within an individual, a household and a community. *J Clin Virol*. 2011;52:146-50.
43. Papenburg J, Baz M, Hamelin ME, et al. Household transmission of the 2009 pandemic A/H1N1 influenza virus: elevated laboratory-confirmed secondary attack rates and evidence of asymptomatic infections. *Clin Infect Dis*. 2010;51:1033.
44. Wang K, Shun-Shin M, Gill P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (published trials only). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;18:CD002744.
45. Burch J, Paulden M, Conti S, et al. Antiviral drugs for the treatment of influenza: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2009;13:1-265,III-IV.
46. Turner D, Wailoo A, Nicholson K, et al. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess*. 2003;7:III-IV, XI-XIII, 1-170.
47. Gums JG, Pelletier Em, Blumentals WA. Oseltamivir and influenzarelated complications, hospitalization and healthcare expenditure in healthy adults and children. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9:151-61.
48. Chow MY, Morrow AM, Booy R, et al. Impact of children's influenza-like illnesses on parental quality of life: a qualitative study. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(8):664-70.
49. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD008965.
50. To MJ, Jones J, Emara M, et al. Are reports of randomized controlled trials improving over time? A systematic review of 284 articles published in high-impact general and specialized medical journals. *PLoS One*. 2013;8:e84779.

Поступила 24.08.2020

Памяти академика В.И. Покровского (01.04.1929–29.10.2020)

29 октября 2020 г. на 92-м году ушел из жизни многолетний член редколлегии журнала «Терапевтический архив» академик РАН Валентин Иванович Покровский, который более 19 лет являлся президентом Академии медицинских наук СССР и России, более 47 лет – директором Центрального института эпидемиологии, заведующим кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России и заведующим кафедрой эпидемиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России.

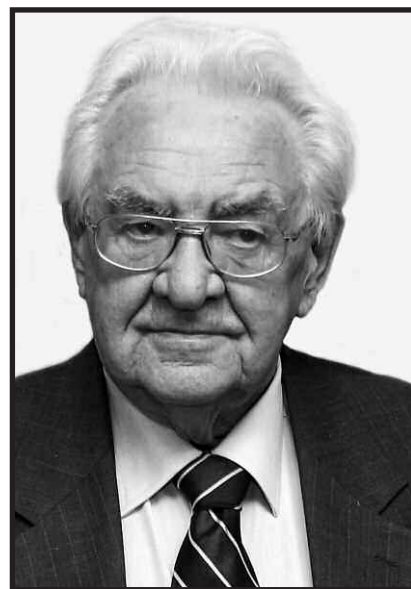
В.И. Покровский – создатель отечественных школ ученых-инфекционистов и эпидемиологов. Под его руководством подготовлено около 70 докторских и 140 кандидатских диссертаций, опубликовано более 600 научных работ, в том числе 21 монография, 22 изобретения. Ученики В.И. Покровского возглавляют крупные научные центры и кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии в России и странах СНГ. Огромный опыт педагогической работы В.И. Покровский обобщил в ряде учебников и руководств по эпидемиологии и инфек-

ционным болезням для врачей, студентов медицинских вузов и колледжей.

В.И. Покровский был депутатом Верховного Совета СССР последнего созыва, членом коллегии Минздрава России, членом ученого совета Роспотребнадзора, участвовал в работе попечительского совета Свято-Дмитриевского сестричества. В течение многих лет являлся членом Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ, а последние годы – членом Президиума.

Научные заслуги В.И. Покровского отмечены Государственной премией – 1997 г., премией Правительства Российской Федерации – 1996 г., премией Правительства Российской Федерации – 2000 г., премией АМН СССР: имени В.Д. Тимакова – 1979 г., имени Д.И. Иванова – 1986 г.

Жизненный путь Валентина Ивановича насыщен выдающимися достижениями, а мудрость и энергия, которые ему сопутствовали, вызывают восхищение. Его опыт и знания бесценны, но еще более значим пример человека. Для коллег, для всех нас Валентин Иванович стал примером ученого, врача, гуманиста и друга! Он вызывал чувство глубокого уважения и восхи-



щения как чуткий, добрый, внимательный врач и человек, готовый всегда прийти на помощь. Обладая огромным личным обаянием, богатым житейским опытом, широкой эрудицией и душевной теплотой, он всегда притягивал к себе людей!

Светлая память о личности Валентина Ивановича Покровского сохранится на долгие годы среди его учеников, соратников, практических врачей и большого числа больных, в спасении жизней которых он играл решающую роль!

К статье И.Г. Никитина и соавт. «Организация оказания медицинской помощи больным COVID-19 в неинфекционном стационаре г. Москвы: опыт перепрофилирования» (с. 31)

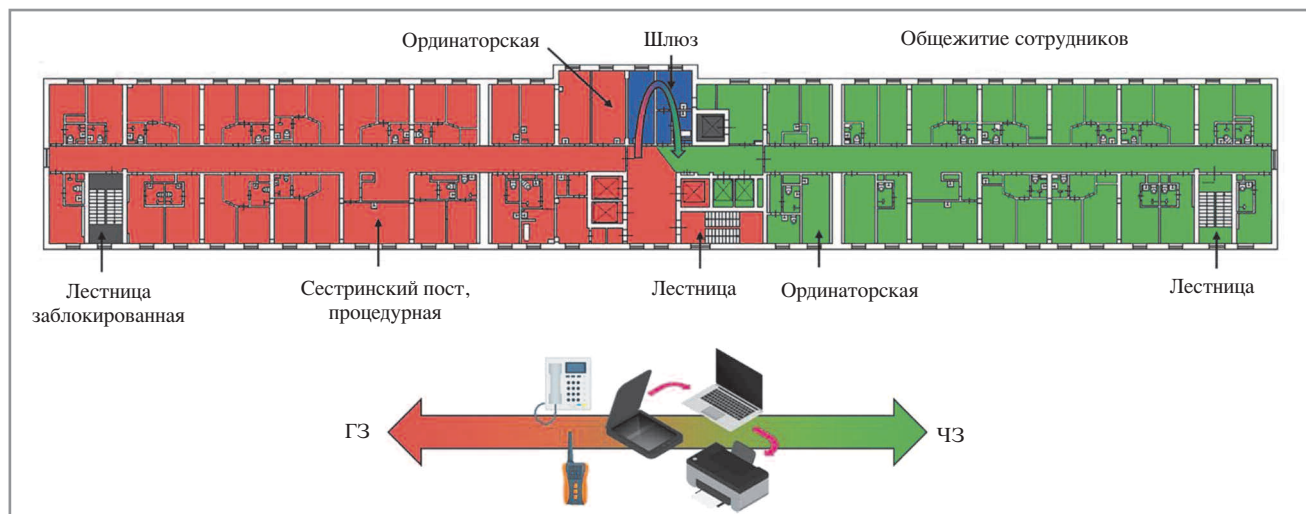


Рис. 1. План одного из этажей ЛРЦ с линейным отделением в ГЗ и общежитием сотрудников в ЧЗ.

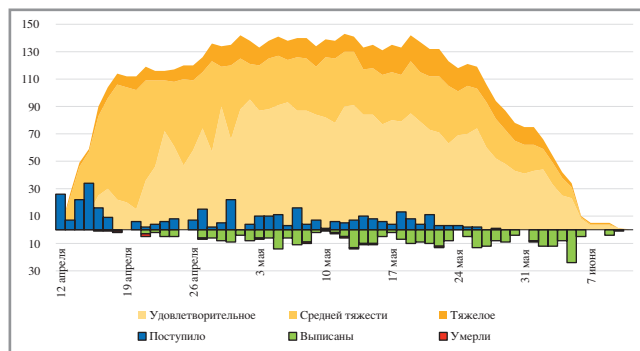


Рис. 2. Динамика поступления/выбытия и состояние госпитализированных пациентов.

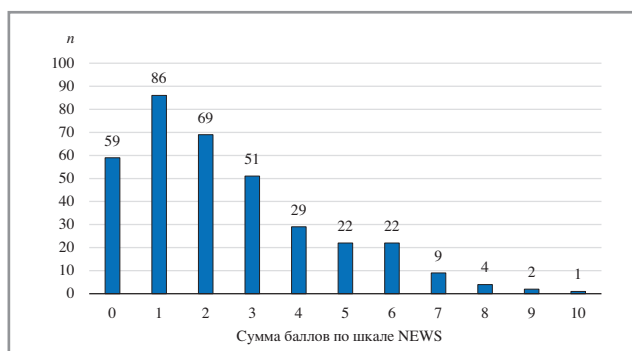


Рис. 3. Распределение пациентов по сумме баллов шкалы NEWS в момент госпитализации.

К статье В.В. Зарубаева и соавт. «Противовирусная активность энисамия йодида в отношении вирусов гриппа и ОРВИ in vitro на различных клеточных линиях» (с. 45)

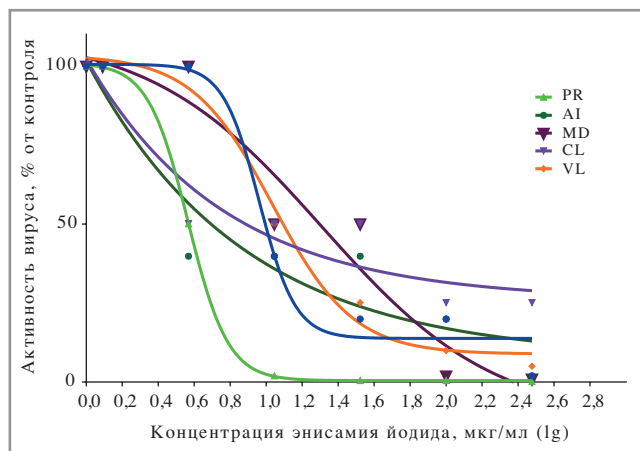


Рис. 1. Вирусингибирующие свойства энисамия йодида в отношении вирусов гриппа по результатам титрования вирусного потомства при культивировании в клетках A549.

Примечание. PR – A/Puerto Rico/8/34 (H1N1), AI – A/Aichi/2/68 (H3N2), MD – A/mallard/Pennsylvania/1984 (H5N2), CL – A/California/07/09 (H1N1)pdm09, VL – A/Владивосток/2/09 (H1N1), FL – B/Florida/04/06.

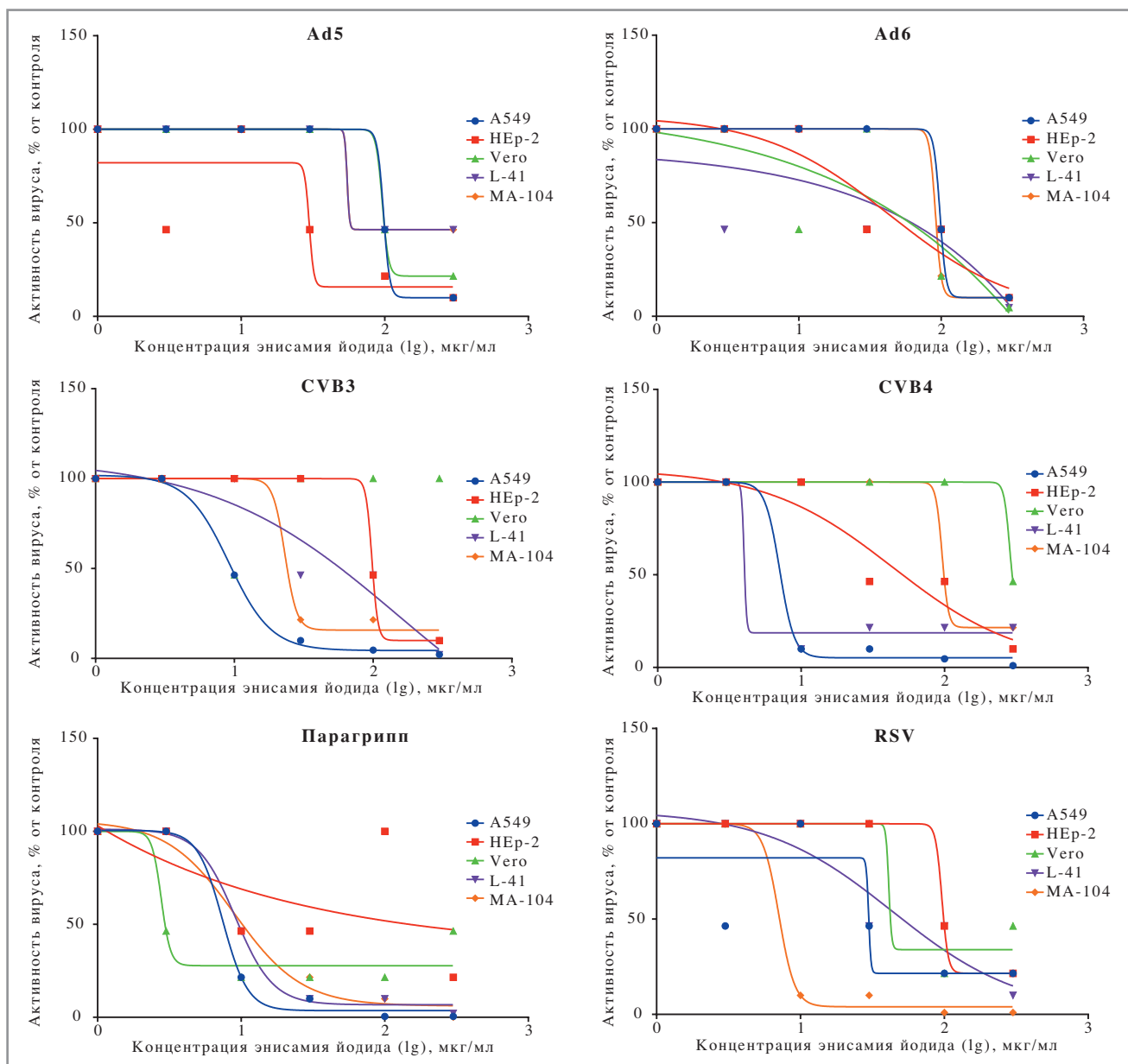


Рис. 2. Влияние энисамия йодида на репродукцию вирусов ОРВИ человека в клеточных линиях различного генеза.

К статье *О.Ю. Чижовой и соавт.* «Случай тяжелой вирусно-бактериальной пневмонии, осложненной молниеносным легочным кровотечением с летальным исходом» (с. 57)

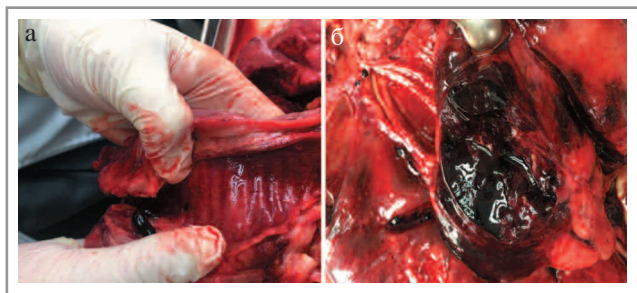


Рис. 2: а – слизистая оболочка трахеи и бронхов набухшая, толстая, красновато-серого цвета, с множественными кровоизлияниями; б – левое легкое и нижняя доля правого легкого: мелкопористые, неравномерного розовато-красного цвета, со множеством сливающихся очагов темно-красного цвета, плотной консистенции, выбухающие на разрезе. С поверхности разреза стекает большое количество жидкости геморрагического характера.

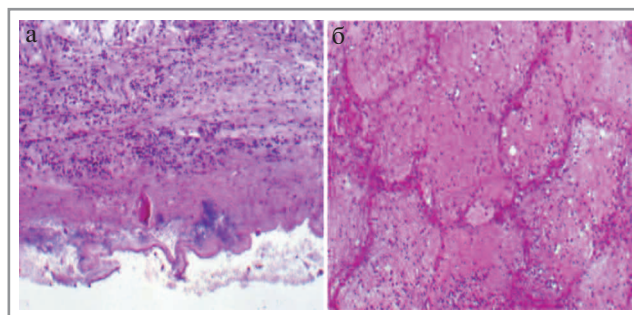


Рис. 3: а – гнойно-некротический трахеит: гнойный экссудат в стенке трахеи, некроз слизистого и подслизистого слоев, колонии *S. aureus* в слизистом слое (окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$); б – ткань легкого с полнокровными сосудами межальвеолярных перегородок, геморрагическим экссудатом в просвете альвеол (окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$).

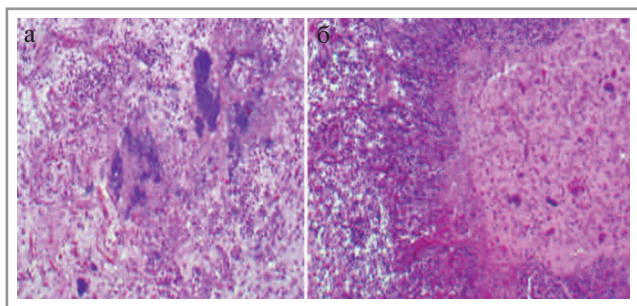


Рис. 4: а – гнойный экссудат в просвете альвеол, колонии *S. aureus* (окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$); б – ткань легкого с очагом деструкции, колониями *S. aureus*, перифокальным гнойным воспалением (окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$).

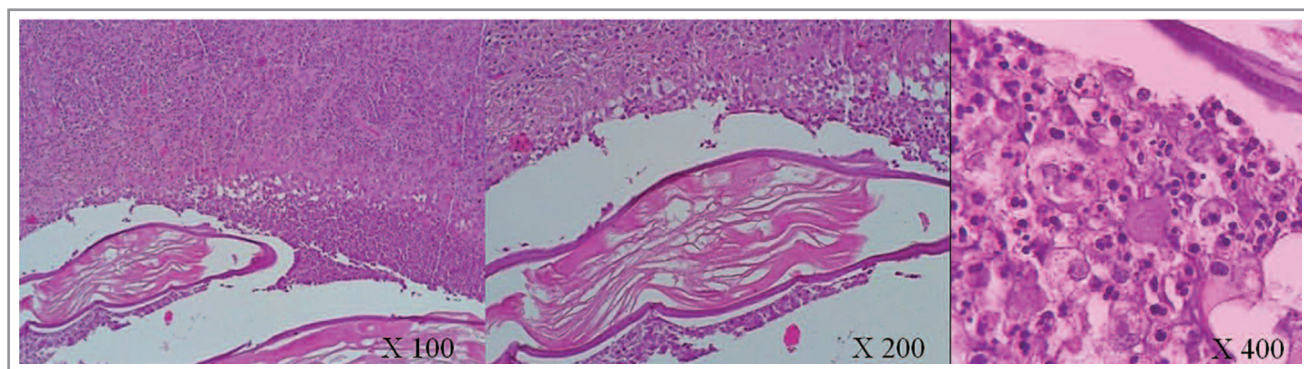


Рис. 1. Гистологический препарат правого пахового лимфоузла больной С. (Описание препарата: в центре лимфатического узла два поперечных среза диروفиларии, имеющие кутикулярную оболочку с окружающей выраженной нейтрофильной инфильтрацией, макрофагальной инфильтрацией стромы, хроническим гнойным воспалением, со скоплением нейтрофилов, гигантских многоядерных клеток типа инородных тел с развитием грануляционной ткани. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$, 200 , 400).

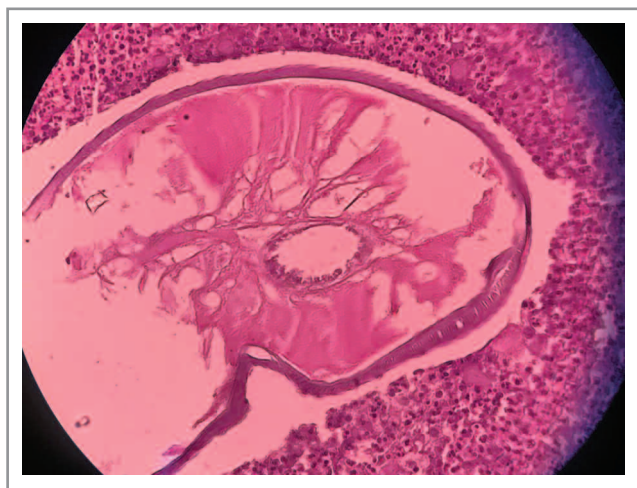


Рис. 2. Поперечный срез нематоды с гребневидными кутикулярными выростами.

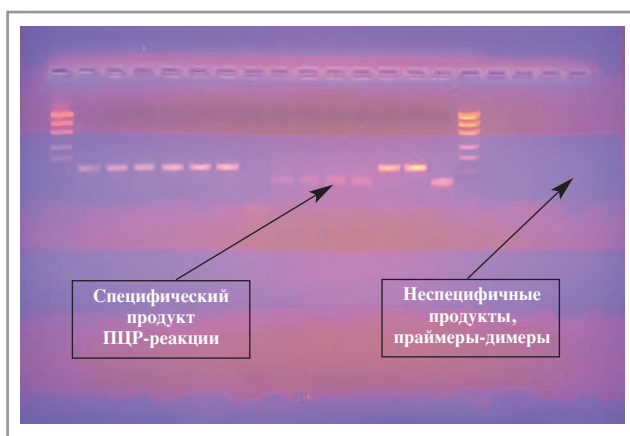


Рис. 3. Продукты амплификации ДНК образцов.

К статье И.А. Леновой и соавт. «Умифеновир и коронавирусные инфекции: обзор результатов исследований и опыта применения в клинической практике» (с. 91)

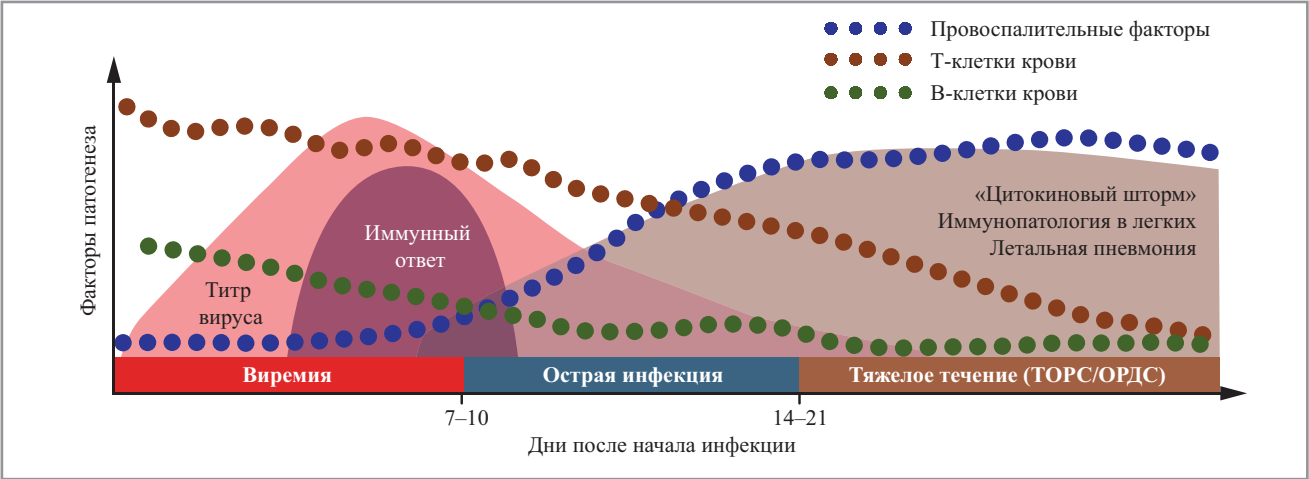


Рис. 1. Обобщенная схема патогенеза коронавирусных инфекций, ассоциированных с развитием ТОРС и ОРДС, включая вирусы SARS-CoV и SARS-CoV-2 [11, 12].

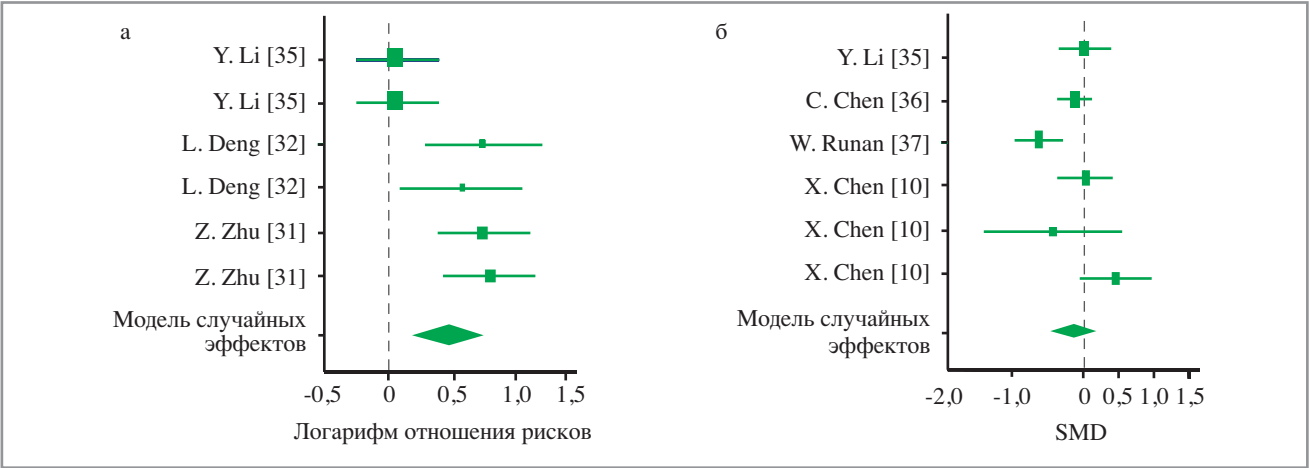
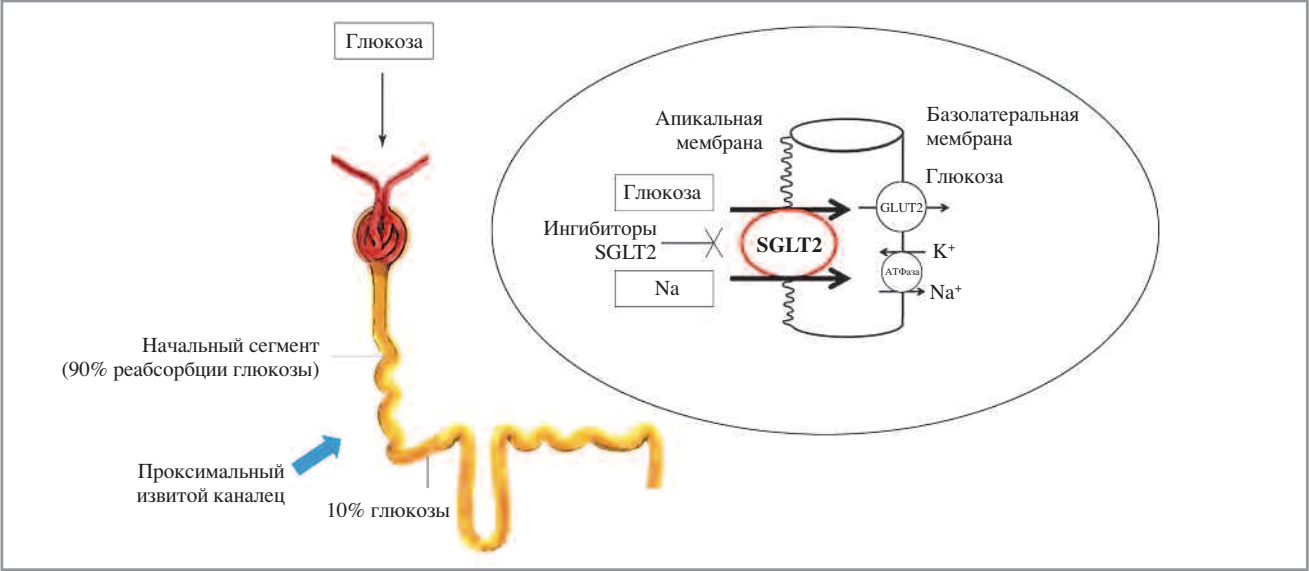


Рис. 2. Сравнительная эффективность противовирусной терапии COVID-19 умифеновира и других противовирусных препаратов: а – доля пациентов с полной элиминацией вируса; б – время до достижения полной элиминации вируса.

К статье Н.В. Стурова и соавт. «Инфекции мочевых путей у больных сахарным диабетом 2-го типа с фармакологической глюкозурией» (с. 106)



Механизм действия ингибиторов SGLT2.

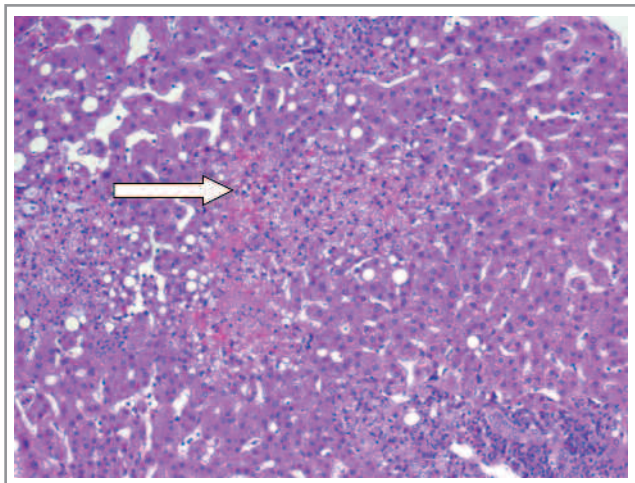


Рис. 1. Очажки коагуляционного некроза в паренхиме и строме печени без выраженной воспалительной инфильтрации, с признаками кариорексиса. Крупнокапельная жировая дистрофия отдельных гепатоцитов. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$.

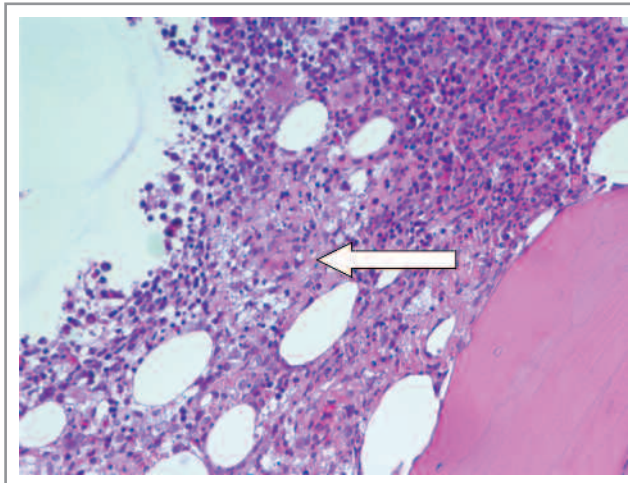


Рис. 2, а. В трепанобиоптате костного мозга располагаются единичные макрофагальные гранулы. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$.

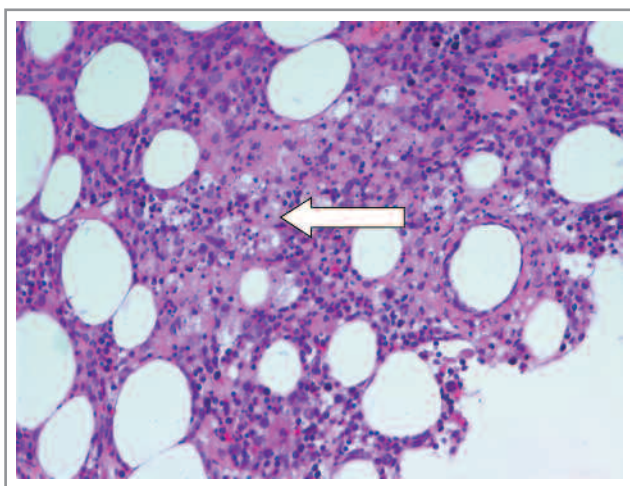


Рис. 2, б. В трепанобиоптате костного мозга определяются мелкие очажки коагуляционного некроза со слабой воспалительной инфильтрацией, признаками кариорексиса. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$.

**ГАЛАВИТ® ПОВЫШАЕТ УСТОЙЧИВОСТЬ
ОРГАНИЗМА К ИНФЕКЦИОННЫМ
ЗАБОЛЕВАНИЯМ ВИРУСНОЙ
И БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПРИРОДЫ¹**

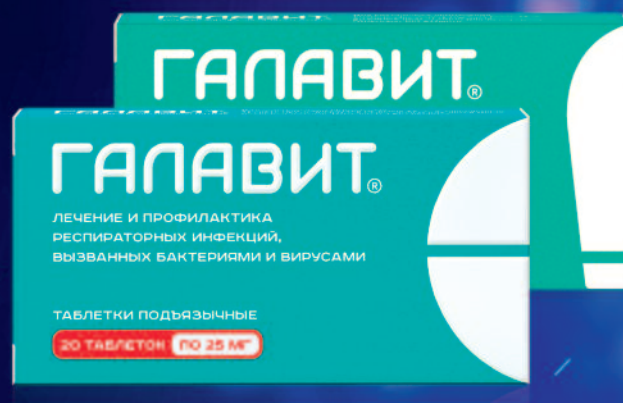
ГАЛАВИТ®

**ИММУНОМОДУЛЯТОР С ДОКАЗАННЫМ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ**

ВОССТАНАВЛИВАЕТ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК
ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО
ИММУНИТЕТА

РЕГУЛИРУЕТ ВЫРАБОТКУ ЭНДОГЕННЫХ
ИНТЕРФЕРОНОВ (ИФН-α, ИФН-γ)

СОКРАЩАЕТ ЧАСТОТУ, ВЫРАЖЕННОСТЬ
И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ИНФЕКЦИЙ



1. Инструкция по медицинскому применению препарата Галавит

ЛСР-008746/09, Р N000088/03. ООО «Сэлвим».
Информация предназначена для медицинских работников. Реклама

GALAVIT.RU

СЭЛВИМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

АЭРО-ДЕЗ-“КРОНТ”

Аппарат автоматический для аэрозольной дезинфекции



Патент
№ 185062.

Аэрозольный метод,
согласно МР 3.5.1.0103-15,
применяется для дезинфекции **воздуха**
и **поверхностей** в медицинских организациях,
чтобы повысить эффективность традиционных
способов обеззараживания
воздуха и поверхностей.

Аппарат создает стабильный экологически чистый аэрозоль
перекиси водорода 6% (H_2O_2) с размерами частиц $10 \div 30$ мкм
для уничтожения бактерий (включая микобактерии
туберкулеза), вирусов, грибов, плесени.

Принудительная циркуляция воздуха, создаваемая встроенным
вентилятором, повышает эффективность обработки.

Объем обрабатываемого помещения: до **300** м³.

Дезинфицирующее средство: перекись водорода 6% (H_2O_2)
полностью разлагается на воду и кислород.



Принудительная
циркуляция воздуха
в помещении

АЭРО-ДЕЗ-“КРОНТ”

Установка УФ бактерицидная для экстренной
дезинфекции помещений в отсутствие людей

ДЕЗАР-ОМЕГА-01-«КРОНТ»

Бактерицидная эффективность **99,9%**

Объем помещений **130 м³**

Гарантия **2 года**

Время обработки **7 минут**

Мощность **950 ВА**

Режим работы **Автоматический**

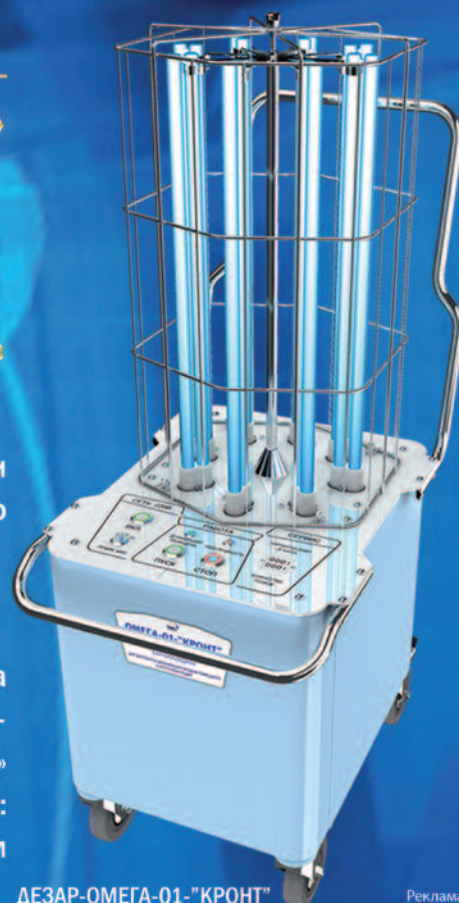
Ресурс УФ ламп **8000 часов**

Применение

Предназначена для ускоренного обеззараживания воздуха и
поверхностей помещений всех категорий от золотистого
стафилококка, микобактерий туберкулеза и др.

Удобство эксплуатации

Автоматическая установка не требует предварительного ввода
данных, основной запрограммированный цикл дезинфекции –
99,9%. Запускается нажатием одной кнопки – «Пуск»
(для высокорезистентных штаммов – два дополнительных цикла:
12 и 20 мин). Легко транспортируется благодаря четырем
колесным опорам диаметром 125 мм.



ДЕЗАР-ОМЕГА-01-“КРОНТ”

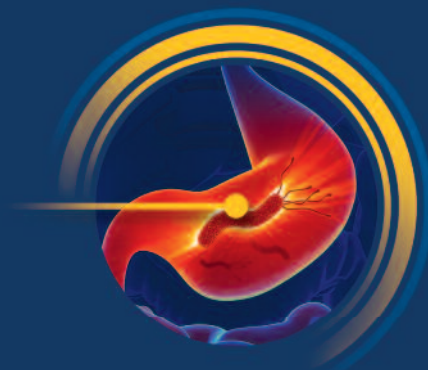
Реклама

Производитель АО «КРОНТ-М»

Официальные сайты: kront.com, kront.ru
Телефон +7 (495) 500 4884 (многоканальный)

ЭФФЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИЧИНЫ ГАСТРИТА: ИНФЕКЦИИ *H. PYLORI*^{1,*}

ЛС-000679



В 90% случаях причина гастрита – инфекция *H. pylori*²



Инфекция *H. pylori* может привести к развитию
язвы желудка, двенадцатиперстной кишки
и к раку желудка!³



Этиотропную терапию *H. pylori* необходимо проводить схемами,
включающими антибактериальные препараты⁴



Клацид® – оригинальный** кларитромицин со стабильным содержанием
действующего вещества и показателями растворимости^{5,6}

Клацид®. МНН: кларитромицин. Регистрационный номер: ЛС-000679. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой, 500 мг. Показания к применению: инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к кларитромицину микроорганизмами у взрослых и детей старше 12 лет: инфекции нижних дыхательных путей (такие как бронхит, пневмония); инфекции верхних дыхательных путей (такие как фарингит, синусит); инфекции кожи и мягких тканей (такие как фолликулит, воспаление подкожной клетчатки, рожа); диссеминированные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare*; локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* и *Mycobacterium kansasii*; профилактика распространения инфекции, обусловленной комплексом *Mycobacterium avium* (MAC), ВИЧ-инфицированным больным с содержанием лимфоцитов CD4 (Т-хелперных лимфоцитов) не более 100 в 1 мм³; эрадикация *H. pylori* и снижение частоты рецидивов язвы двенадцатиперстной кишки. Противопоказания: повышенная чувствительность к кларитромицину, макролидам и другим компонентам препарата; одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, тимозиол, терфенадин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); одновременный прием кларитромицина с алкалоидами спорыньи, например, эрготамином, дигидроэрготамином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); одновременный прием кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4 (ловастатин или симvastatin), в связи с повышением риска миопатии, включая рабдомиолиз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); одновременный прием кларитромицина с колихицином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); одновременный прием кларитромицина с тикагрелором или ранолазоном; удлинение интервала QT в анамнезе (врожденное или приобретенное зарегистрированное удлинение интервала QT) или желудочковая аритмия, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); гипокалиемия (риск удлинения интервала QT); тяжелая печеночная недостаточность, протекающая одновременно с почечной недостаточностью, холестатическая желтуха/гепатит в анамнезе, развивавшийся при применении кларитромицина (см. раздел «Особые указания»); порфирия; период грудного вскармливания; возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены). С осторожностью*: почечная недостаточность средней и тяжелой степени; печеночная недостаточность средней и тяжелой степени; пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, гипотонией, нарушениями проводимости и клинически значимой брадикардией. Применение при беременности и в период грудного вскармливания*: безопасность применения кларитромицина во время беременности и в период грудного вскармливания не установлена. Применение кларитромицина при беременности (особенно в I триместре) возможно только в случае, когда отсутствует альтернативная терапия, а потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости приема в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить. Способ применения и дозы: для приема внутрь, независимо от приема пищи. Обычная рекомендованная доза кларитромицина у взрослых и детей старше 12 лет – 500 мг 2 раза в день (в этом случае возможно применение препарата Клацид® таблетки покрытые пленочной оболочкой, 250 мг). Кларитромицин 500 мг 2 раза в день используют в случае более тяжелых инфекций. Обычная продолжительность лечения составляет от 5 до 14 дней. Исключение составляют внебольничная пневмония и синусит, которые требуют лечения от 6 до 14 дней. Дозы для лечения микобактериальных инфекций, кроме туберкулеза: при микобактериальных инфекциях рекомендована доза кларитромицина 500 мг 2 раза в день. Лечение диссеминированных MAC инфекций у пациентов со СПИД следует продолжать до тех пор, пока имеется клиническая и микробиологическая эффективность. Кларитромицин следует назначать в комбинации с другими антимикробными препаратами, активными в отношении данных возбудителей. Длительность лечения других нетуберкулезных микобактериальных инфекций устанавливает врач. Для профилактики инфекций, вызванных MAC, рекомендованная доза кларитромицина для взрослых – 500 мг 2 раза в день. Для эрадикации *H. pylori*: у пациентов с язвенной и неязвенной гастритом, вызванной инфекцией *H. pylori*, кларитромицин можно назначить по 500 мг 2 раза в день в комбинации с другими антимикробными препаратами и ингибиторами протонного насоса в течение 7–14 дней, в соответствии с национальными и международными рекомендациями по лечению инфекции *H. pylori*. Пациенты с почечной недостаточностью: больным с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин назначать половину обычной дозы кларитромицина (в данном случае используется доза 250 мг). Лечение таких больных продолжают не более 14 дней. Применение у детей младше 12 лет: применение у детей младше 12 лет не изучалось. Побочное действие*: сыпь; головная боль, бессонница; интенсивное потоотделение; диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боли в области живота; дисгевзия; вазодилатация; отклонение в печеночной пробе. Передозировка*: симптомы: прием большой дозы кларитромицина может вызвать симптомы нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. У одного пациента с биполярным расстройством в анамнезе после приема 8 г кларитромицина описаны изменения психического состояния, паранормальное поведение, гипокалиемия и гипоксемия. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами*: антиаритмические средства (хинидин и дисопирамид): возможно возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт» при совместном применении кларитромицина и хинидина или дисопирамида. При совместном применении кларитромицина и пероральных гипогликемических средств (например, производные сульфонилмочевины) и/или инсулина может наблюдаться выраженная гипогликемия; рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы. Непрямые антикоагулянты: при совместном приеме варфарина и кларитромицина возможно кровотечение, выраженное увеличение МНО и протромбинового времени. Особые указания*: возможно развитие перекрестной резистентности к кларитромицину и другим антибиотикам группы макролидов, а также линкомицину и клиндамицину. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами: данные относительно влияния кларитромицина на способность к управлению автомобилем и механизмами отсутствуют. Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, учитывая потенциальную возможность головокружения, вертиго, спутанности сознания и дезориентации, которые могут возникнуть при применении данного препарата. Срок годности*: 3 года. Условия отпуска: по рецепту.

*Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.

СМП от 13.03.2019 на основании ИМП от 04.03.2019.

* В случае *H. pylori*-ассоциированного гастрита. ** Под термином оригинальный подразумевается референтный. ДПК – двенадцатиперстная кишка.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Клацид®, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 500 мг, от 04.03.2019. 2. Гастроэнтерология: национальное руководство / Под ред. Ивашкина В. Т., Лапиной ТЛ–М.: Гэотар-Медиа, 2008. 3. Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. 4. Malfetterheiner P., Megraud F., O' Morain CA et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017 Jan; 66(1): 6–30. 5. Nightingale CC. A Survey of the Quality of Generic Clarithromycin Products from 18 Countries. Clin Drug Inves 2005; 25(2): 135–152. 6. По данным Государственного реестра лекарственных средств ГРЛС. <https://grls.rosminzdrav.ru> доступ от 06.06.19.

ООО «Эбботт Лэбораториз» 125171,
г. Москва, Ленинградское шоссе, дом 16А, стр. 1,
БЦ «Метрополис».
Телефон: (495) 258-42-80, факс: (495) 258-42-81;
www.abbott-russia.ru
RUKLG180521b от 19.06.2019 г.
Реклама

Abbott

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

НОБАЗИТ®

СОВРЕМЕННЫЙ
ПРОТИВОВИРУСНЫЙ
ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ГРИППА И ОРВИ¹



PULSE 82

125

DBP 80



54

38

FUNC ATAT: STABLE

TEMP



Напрямую
подавляет
действие
вирусов¹



Повышает
резистентность
организма
к вирусным
инфекциям^{1,2}



Снижает острые
клинические
проявления
вирусной
интоксикации¹



включен во временные методические рекомендации
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ
(ОРВИ) В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ В ПЕРИОД ЭПИДЕМИИ COVID-19³

1. Инструкция по медицинскому применению (Нобазит®, таблетки по 250 мг, покрытые оболочкой ЛП-003508 от 03.09.2020)

2. Лиознов Д.А. с соавторами. Оценка эффективности схемы лечения ОРВИ, включающей этиотропную терапию (энисамия йодид) и симптоматическую терапию. Терапевтический архив, Пульмонология, №3, 50-55

3. https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19

avexima

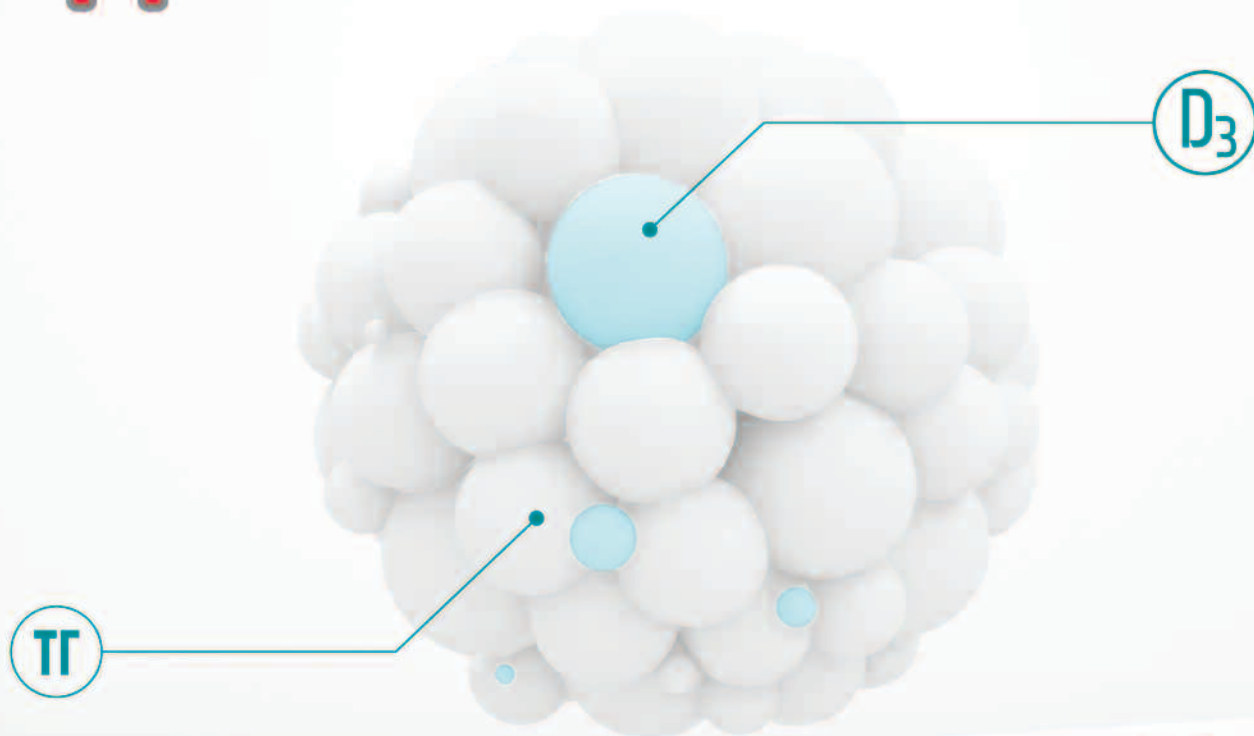
AV-1120-013

РЕКЛАМА

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

НОВИНКА!

ДЕТРИМАКС® АКТИВ



**чистый* масляный раствор
витамина D₃ во флаконе
с удобным дозатором!**

* не содержит бензиловый спирт, арахисовое масло, ароматизаторы, красители, подсластители.

D₃ - холекальциферол, **ТГ** - среднецепочечные триглицериды



РЕКЛАМА

000 «Юнифарм», 115162, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. Б, Россия, тел.: +7 (495) 995-77-67

Свидетельство о государственной регистрации: ИР АМ.01.48.01.003.Р.000113.07.19 от 29.07.2019 г.

 UNIPHARM

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

БОРЬБА С ГРИППОМ В ОДИН ПРИЕМ

Всего один прием препарата КСОФЛЮЗА способен
остановить репликацию вируса гриппа за 1 день*
и достоверно облегчить симптомы в течение 2,3 дней*

*У пациентов с гриппом, не относящихся к группе риска в исследовании CAPSTONE-1. Hayden, et al. N Engl J Med 2018.

КСОФЛЮЗА® (МНН - Балоксавир марбоксил) РУ ЛП-006451

Показания: лечение гриппа у пациентов в возрасте 12 лет и старше, у которых симптомы гриппа отмечаются на протяжении не более 48 часов (у которых нет дополнительных заболеваний и которые подвержены высокому риску развития осложнений гриппа). **Основные противопоказания:** повышенная чувствительность к веществам препарата; одновременное применение со слабительными средствами или антацидными средствами, содержащими поливалентные катионы, а также с пищевыми добавками, содержащими железо, цинк, селен, кальций, магний; непереносимость лактозы, недостаточность лактазы, глюкозно-галактозная мальабсорбция; детский возраст до 12 лет. **С осторожностью:** нарушение функции почек; тяжелое нарушение функции печени. **Способ применения и дозы:** терапию следует начинать в течение 48 часов после начала развития симптомов гриппа, применяется однократно, внутрь, в зависимости от массы тела: от 40 кг до <80 кг - 40 мг; ≥80 кг - 80 мг. **Побочное действие:** частота нежелательных явлений, отмечавшихся в ходе исследований при неосложненном гриппе – диарея (3%), бронхит (3%), тошнота (2%), синусит (2%), головная боль (1%).

Информация предназначена для медицинских работников
M-RU-00000957 октябрь 2020

Реклама