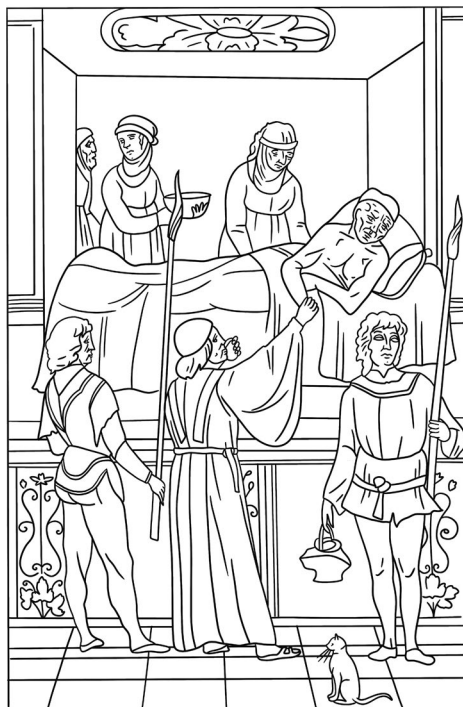


TER-ARKHIV.RU

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



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 94

—
11.2022

CONSILIUM | OmniDoctor
MEDICUM

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

Журнал представлен в следующих международных
базах данных и информационно-справочных
изданиях: Ядро РИНЦ, Web of Science (Current
Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian
Science Citation Index – RSCI), Web of Science
Core Collection (Science Citation Index Expanded),
MEDLINE/PubMed, Scopus (Q1), Embase, CrossRef,
DOAJ, WoldCat, Index Copernicus, Ulrich's
Periodicals Directory.

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

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

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

**CONSILIUM
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:

+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)

n.lazareva@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 314)

j.astrakhantseva@omnidocor.ru

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

По вопросам публикаций:

e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 322)

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

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 25.11.2022
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 8 300 экз.
Свободная цена

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

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 94

11.2022

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



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



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

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, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.

Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)

В.В. ФОМИН, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.

А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.

М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),

Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),

Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), С.П. ГЛАНЦЕВ (Москва),

В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), Р.С. КАРПОВ (Томск),

В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), А.В. КРАВЧЕНКО (Москва),

Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),

А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),

К.А. ПАШКОВ (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),

В.А. РЕШЕТНИКОВ (Москва), А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва),

А.В. СТАРОДУБОВА (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),

А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), Р.А. ХАЛЬФИН (Москва),

Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва), В.О. ЩЕПИН (Москва),

Ј.Р. GISBERT (Мадрид, Испания), R. KREUTZ (Берлин, Германия),

М. LEJA (Рига, Латвия), K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),

М. TOMASZEWSKI (Манчестер, Великобритания)

“Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.)

is a peer-reviewed medical scientific
and practical Journal.

Published 12 times a year.

Founded in 1923.

The Journal is indexed in Russian Science Citation
Index, Web of Science (Current Contents Connect,
BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index –
RSCI), Web of Science Core Collection (Science
Citation Index Expanded), MEDLINE/PubMed,
Scopus (Q1), Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat, Index
Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory.

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

Founder: Terapevt 92

Publisher: Consilium Medicum
Publisher's address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

**CONSILIUM
MEDICUM**

Sales Department:

+7 (495) 098-03-59 (ext. 335)

n.lazareva@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 314)

j.astrakhantseva@omnidocor.ru

Editorial Office address:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

For publications:

e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 322)

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

Catalogue “Pressa Rossii”

43069 for individual subscribers

Signed to print: 25.11.2022

Format 60×90 1/8. The total circulation

is 8 300 copies.

Free price

Printing House:

Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 94

11.2022

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



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



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

Infectious Diseases

EDITORIAL BOARD

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

S.A. BOYTSOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)

I.V. MAEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

V.V. MALEEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

S.V. MOISEEV, Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS

E.L. NASONOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

A.I. PARFENOV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)

V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS

A.G. CHUCHALIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

M.V. SHESTAKOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

EDITORIAL COUNCIL

A.S. AMETOV (Moscow), G.P. ARUTYUNOV (Moscow),

D.S. BORDIN (Moscow), Ya.M. VAKHRUSHEV (Izhevsk),

E.V. VOLCHKOVA (Moscow), S.P. GLIANTSEV (Moscow),

V.P. ZAITSEV (Moscow), R.S. KARPOV (Tomsk),

V.N. KOVALENKO (Kiev), A.V. KRAVCHENKO (Moscow),

L.P. MENDELEEVA (Moscow), V.A. NEVZOROVA (Vladivostok),

A.I. PALTSEV (Novosibirsk), E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow),

K.A. PASHKOV (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),

V.A. RESHETNIKOV (Moscow), A.I. SINOPALNIKOV (Moscow),

A.V. STARODUBOVA (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),

A.S. TRUKHMANOV (Moscow), R.A. HALFIN (Moscow),

E.I. SHMELEV (Moscow), V.O. SHEPIN (Moscow),

J.P. GISBERT (Madrid, Spain), R. KREUTZ (Berlin, Germany),

M. LEJA (Riga, Latvia), K. NARKIEWICZ (Gdansk, Poland),

M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

EDITORIAL ARTICLE

**О.В. Станевич, Е.А. Бакин, А.А. Коршунова,
А.Я. Гудкова, А.А. Афанасьев, И.В. Шлык,
Д.А. Лиознов, Ю.С. Полушин, А.Н. Куликов**
Информативность основных клинико-лабораторных
показателей для пациентов с тяжелой формой
COVID-19

**1225 Oksana V. Stanevich, Evgeny A. Bakin,
Aleksandra A. Korshunova, Alexandra Ya. Gudkova,
Aleksey A. Afanasev, Irina V. Shlyk, Dmitry A. Lioznov,
Yury S. Polushin, Alexandr N. Kulikov**
Informativeness estimation for the main clinical and
laboratory parameters in patients with severe COVID-19

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

А.Г. Сыркина, В.В. Рябов
Региональный сосудистый центр в условиях пандемии
COVID-19: что изменилось в 2020-м году по сравнению
с 2019-м у пациентов с инфарктом миокарда
с подъемом сегмента ST?

1234 Anna G. Syrkina, Vyacheslav V. Ryabov
Regional Vascular Center in a COVID-19 pandemic:
what changed in 2020 compared to 2019 in patients
with ST Elevation Myocardial Infarction?

Е.В. Кульчавеня, Д.П. Холтобин
Динамика структуры туберкулеза почек за 20 лет

1239 Ekaterina V. Kulchavenya, Denis P. Kholtochin
Dynamics of the structure of renal tuberculosis over 20 years

**Т.А. Мищенко, П.А. Ермакова, А.А. Ермакова,
Л.А. Целлер, Ю.А. Рогожкина, М.И. Вертелецкая,
О.А. Буракевич, З.З. Кардашина**
Предикторы тяжелого течения новой коронавирусной
инфекции (COVID-19): дизайн исследования

**1246 Tatyana A. Mishchenko, Polina A. Ermakova,
Anna A. Ermakova, Lyudmila P. Zeller,
Yulia A. Rogozhkina, Margarita I. Verteletskaya,
Olga A. Burakevich, Zarina Z. Kardashina**
Predictors of severe course of new coronavirus infection
(COVID-19): study design

**К.В. Жданов, А.Н. Коваленко,
В.С. Чирский, Д.А. Гусев, Н.А. Наливкина,
В.А. Цинзерлинг, С.Г. Григорьев,
Р.А. Хайрутдинова, А.Н. Исаков,
В.В. Шарабханов**
Анализ летальных исходов менингококковой
инфекции у взрослых

**1252 Konstantin V. Zhdanov, Aleksandr N. Kovalenko,
Vadim S. Chirsky, Denis A. Gusev, Natalia A. Nalivkina,
Vsevolod A. Zinserling, Stepan G. Grigoriev,
Regina A. Khairutdinova, Artem N. Isakov,
Valerian V. Sharabkhanov**
Analysis of fatal outcomes of meningococcal infection
in adults

Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов
Влияние вакцинации пневмококковыми вакцинами
на повторные пневмонии у пациентов с хронической
обструктивной болезнью легких

1257 Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov
Impact of vaccination with pneumococcal vaccines
on recurrent pneumonia in patients with chronic
obstructive pulmonary disease

**Е.Н. Карева, Т.А. Федотчева, А.В. Семейкин,
Н.А. Кочина, Е.В. Краснощок, Н.Л. Шимановский**
Энисамия йодид – влияние на ключевые компоненты
воспалительного процесса при ОРВИ

**1262 Elena N. Kareva, Tatiana A. Fedotcheva,
Aleksandr V. Semeikin, Natalia A. Kochina,
Ekaterina V. Krasnoshchok, Nikolai L. Shimanovskii**
The mechanisms of anti-inflammatory action of enisamium
iodide

**М.Г. Авдеева, О.Н. Белоусова, Е.А. Орлова,
Р.Ф. Хамитов, Ю.Г. Шварц, И.Э. Кравченко**
Неспецифическая профилактика COVID-19 в период
вакцинации против новой коронавирусной инфекции:
результаты многоцентрового двойного слепого
плацебо-контролируемого рандомизированного
клинического исследования

**1268 Marina G. Avdeeva, Oksana N. Belousova,
Ekaterina A. Orlova, Rustem F. Khamitov,
Yury G. Shvarts, Irina E. Kravchenko**
Non-specific prevention of COVID-19 during vaccination
against a new coronavirus infection: results of a multicenter,
double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial

**А.У. Сабитов, О.П. Ковтун, Е.В. Эсауленко,
П.В. Сорокин**
Новый подход к этиотропной терапии ОРВИ у детей

**1278 Alebai U. Sabitov, Olga P. Kovtun, Elena V. Esaulenko,
Pavel V. Sorokin**
A new approach to etiotropic therapy ARVI in children

**М.М. Танащян, А.А. Раскуражев, П.И. Кузнецова,
П.А. Белый, К.Я. Заславская**
Перспективы и возможности терапии пациентов
с астеническим синдромом после перенесенной
новой коронавирусной инфекции COVID-19

**1285 Marine M. Tanashyan, Anton A. Raskurazhev,
Polina I. Kuznetsova, Petr A. Bely,
Kira Ia. Zaslavskaya**
Prospects and possibilities for the treatment of patients
with long COVID-19 syndrome

Т.С. Круглова, Д.С. Фомина

Информативность фенотипирования лимфоцитов и шкалы cHIS как предикторов тяжелого течения COVID-19 при применении блокаторов рецептора интерлейкина-6

1294 Tatiana S. Kruglova, Daria S. Fomina

The informative value of CD3+CD4+ and CD3+CD8+ T-cell count and cHIS scale as predictors of severe COVID-19 when using interleukin-6 receptor blockers in the in-hospital setting

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

CASE REPORTS

А.Б. Кривошеев, Л.А. Хван, Д.В. Морозов, И.А. Кривошеева, С.В. Спицина, О.А. Добрачева, С.А. Еремеева, Е.Е. Левыкина

Случай множественных системных (внепеченочных) проявлений хронической HCV-инфекции (анализ литературы и собственного наблюдения)

1303 Alexandr B. Krivosheev, Liudmila A. Khvan, Dmitry V. Morozov, Inga A. Krivosheeva, Svetlana V. Spitsina, Olga A. Dobracheva, Svetlana A. Eremeeva, Elena E. Levekina

Case of multiple systemic (extrahepatic) manifestations of chronic HCV infection (analysis of the literature and own observations). Case report

В.А. Малов, В.Б. Полуэктова, А.П. Шаколько, О.А. Тишкевич, В.В. Малеев, Е.В. Волчкова, О.А. Паевская, Е.А. Немилостива, Н.В. Малолетнева

Описание случая неблагоприятного течения пастереллеза у пациента с циррозом печени. Клиническое наблюдение

1310 Valeri A. Malov, Viktoriia B. Poluektova, Aleksandr P. Shakotko, Oleg A. Tishkevich, Viktor V. Maleyev, Elena V. Volchkova, Olga A. Paevskaja, Elena A. Nemilostiva, Natalya V. Maloletneva

Description of the case of adverse pasteurellosis in a cirrhosis patient. Case report

Н.Ю. Пшеничная, Ж.Б. Понежева, А.Р. Маржохова, З.Ф. Хараева, Л.Э. Балагова, М.Ю. Маржохова, И.В. Шестакова

Клинические случаи осложненного дивертикулита на фоне тяжелого течения COVID-19

1315 Natalia Yu. Pshenichnaya, Zhanna B. Ponezheva, Asiyat R. Marzhokhova, Zaira F. Kharaeva, Liana E. Balagova, Madina Yu. Marzhokhova, Irina V. Shestakova

Clinical cases of complicated diverticulitis against the background of severe course COVID-19

Г.М. Нуртдинова, А.М. Сулейманов, Я.И. Баязитов, З.Р. Хисматуллина, Ф.Б. Шамигулов, Р.М. Гумеров, Г.М. Агайдарова, Ш.З. Загидуллин, С.В. Щекин, В.С. Щекин, Д.Ф. Абсалямова, В.Н. Павлов, Н.Ш. Загидуллин

Клинический случай мукормикоза у больной COVID-19

1320 Guzel M. Nurtidinova, Azat M. Suleymanov, Ian I. Bayazitov, Zarema R. Khismatullina, Fanil B. Shamigulov, Ruslan M. Gumerov, Gulmira M. Agaidarova, Shamil Z. Zagidullin, Sergey V. Shchekin, Vlas S. Shchekin, Dina F. Absalyamova, Valentin N. Pavlov, Naufal Sh. Zagidullin

Clinical case of mucormycosis in patient COVID-19

ОБЗОРЫ

REVIEWS

И.В. Маев, М.А. Осадчук

Заболевания печени на фоне суммирующих патологических факторов при коронавирусной инфекции

1326 Igor V. Maev, Mikhail A. Osadchuk

Liver disease during the pandemic of COVID-19 infection: prediction of the course and tactics of management

А.Г. Чучалин

Фиброз легких у больных, перенесших COVID-19

1333 Alexander G. Chuchalin

Pulmonary fibrosis in patients with COVID-19

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

HISTORY OF MEDICINE

Л.И. Дворецкий

Клинический разбор во врачебной практике и медицинском образовании: истоки и современное состояние

1340 Leonid I. Dvoretzky

Clinical case conference in medical practice and education: Origins and current status

Информативность основных клинико-лабораторных показателей для пациентов с тяжелой формой COVID-19

О.В. Станевич, Е.А. Бакин, А.А. Коршунова[✉], А.Я. Гудкова, А.А. Афанасьев, И.В. Шлык, Д.А. Лиознов, Ю.С. Полушин, А.Н. Куликов

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Провести ретроспективную оценку клинико-лабораторных данных больных тяжелыми формами COVID-19, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), с целью оценки вклада различных показателей в вероятность летального исхода. **Материалы и методы.** Проведена ретроспективная оценка сведений о 224 пациентах с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в отделение интенсивной терапии. В анализ взяты данные биохимического, клинического анализов крови, коагулограммы, показатели воспалительного ответа. При переводе в ОРИТ фиксировались показатели формализованных шкал SOFA и APACHE. Отдельно выполнена выгрузка антропометрических и демографических данных.

Результаты. В ходе анализа наших данных оказалось, что лишь один демографический признак (возраст) и значительное количество лабораторных показателей могут служить в качестве возможных маркеров неблагоприятного прогноза. Выявлено 12 лабораторных признаков, наилучших с точки зрения прогнозирования: прокальцитонин, лимфоциты (абсолютное значение), натрий (КОС), креатинин, лактат (КОС), D-димер, индекс оксигенации, прямой билирубин, мочевины, гемоглобин, С-реактивный белок, возраст, лактатдегидрогеназа. Комбинация данных признаков позволяет обеспечить качество прогноза на уровне AUC=0,85, в то время как известные шкалы обеспечивают несколько меньшую результативность (APACHE: AUC=0,78, SOFA: AUC=0,74).

Заключение. Оценка прогноза течения COVID-19 у больных, находящихся в ОРИТ, актуальна не только с позиции адекватного распределения лечебных мероприятий, но и с точки зрения понимания патогенетических механизмов развития заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, новая коронавирусная инфекция, отделение реанимации и интенсивной терапии, SOFA, APACHE

Для цитирования: Станевич О.В., Бакин Е.А., Коршунова А.А., Гудкова А.Я., Афанасьев А.А., Шлык И.В., Лиознов Д.А., Полушин Ю.С., Куликов А.Н. Информативность основных клинико-лабораторных показателей для пациентов с тяжелой формой COVID-19. Терапевтический архив. 2022;94(11):1225–1233. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201941

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

EDITORIAL ARTICLE

Informativeness estimation for the main clinical and laboratory parameters in patients with severe COVID-19

Oksana V. Stanevich, Evgeny A. Bakin, Aleksandra A. Korshunova[✉], Alexandra Ya. Gudkova, Aleksey A. Afanasev, Irina V. Shlyk, Dmitry A. Lioznov, Yury S. Polushin, Alexandr N. Kulikov

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To conduct a retrospective assessment of the clinical and laboratory data of patients with severe forms of COVID-19 hospitalized in the intensive care and intensive care unit, in order to assess the contribution of various indicators to the likelihood of death.

Materials and methods. A retrospective assessment of data on 224 patients with severe COVID-19 admitted to the intensive care unit was carried out. The analysis included the data of biochemical, clinical blood tests, coagulograms, indicators of the inflammatory response. When transferring to the intensive care units (ICU), the indicators of the formalized SOFA and APACHE scales were recorded. Anthropometric and demographic data were downloaded separately.

Results. Analysis of obtained data, showed that only one demographic feature (age) and a fairly large number of laboratory parameters can serve as possible markers of an unfavorable prognosis. We identified 12 laboratory features the best in terms of prediction: procalcitonin, lymphocytes (absolute value), sodium (ABS), creatinine, lactate (ABS), D-dimer, oxygenation index, direct bilirubin, urea, hemoglobin, C-reactive protein, age, LDH. The combination of these features allows to provide the quality of the forecast at the level of AUC=0.85, while the known scales provided less efficiency (APACHE: AUC=0.78, SOFA: AUC=0.74).

Conclusion. Forecasting the outcome of the course of COVID-19 in patients in ICU is relevant not only from the position of adequate distribution of treatment measures, but also from the point of view of understanding the pathogenetic mechanisms of the development of the disease.

Keywords: COVID-19, new coronavirus disease, intensive care unit, SOFA, APACHE

For citation: Stanevich OV, Bakin EA, Korshunova AA, Gudkova AY, Afanasev AA, Shlyk IV, Lioznov DA, Polushin YuS, Kulikov AN. Informativeness estimation for the main clinical and laboratory parameters in patients with severe COVID-19. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(11):1225–1233. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201941

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Коршунова Александра Александровна** – зам. глав. врача клиники по клинико-экспертной работе – врач-терапевт управления клиники. Тел.: +7(921)338-23-08; e-mail: aftotrof@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7419-7227

Станевич Оксана Владимировна – врач-инфекционист отд. эпидемиологии. ORCID: 0000-0002-6894-6121

Бакин Евгений Александрович – канд. техн. наук, ст. науч. сотр. Клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой». ORCID: 0000-0002-5694-4348

[✉]**Aleksandra A. Korshunova.** E-mail: aftotrof@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7419-7227

Oksana V. Stanevich. ORCID: 0000-0002-6894-6121

Evgeny A. Bakin. ORCID: 0000-0002-5694-4348

Введение

Две тысячи двадцатый год ознаменовался появлением новой глобальной проблемы, касающейся не только системы здравоохранения, но и всего человечества в целом: пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызываемой ранее неизвестным β -коронавирусом SARS-CoV-2, и ассоциированной с ней вирусной пневмонией с возможным осложнением в виде острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Особые проблемы возникают с обеспечением интенсивной терапии при тяжелых формах заболевания и при массовом поступлении пациентов, поскольку во многих странах ресурсы специализированных отделений не рассчитаны на продолжительную работу в чрезвычайных ситуациях. Принятие решения о госпитализации больного в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для каждого больного связано со своевременной и объективной оценкой тяжести течения болезни и рисков неблагоприятных исходов. Кроме того, подобная оценка необходима для определения показаний к назначению той или иной терапии (антицитокиновой, антибактериальной и пр.). В связи с этим актуальным становится вопрос выявления предикторов перевода больных COVID-19 в ОРИТ и вероятности их летального исхода.

Так, J. Xu и соавт. [1] проанализированы данные пациентов из 3 госпиталей в г. Ухань, Китай, где впервые зафиксирована вспышка новой коронавирусной инфекции. В исследование включены 239 пациентов, переведенных в ОРИТ, которым в силу тяжести состояния потребовалось использование инвазивной вентиляции легких, неинвазивной вентиляции легких или высокопоточной оксигенации через назальные канюли. При оценке 60-дневной летальности и ее предикторов выяснилось, что после перевода в ОРИТ умерли 147 (61,5%) больных. У умерших закономерно чаще верифицировали развитие ОРДС, острого повреждения миокарда, печени, почек и коагулопатии. Независимыми предикторами летальности явились следующие факторы: возраст старше 65 лет, количество тромбоцитов менее $125 \times 10^9/\text{л}$ на момент поступления в ОРИТ, а также развитие ОРДС и острого повреждения почек.

J. Izquierdo и соавт. [2] исследовали факторы риска перевода в ОРИТ у 630 пациентов с подтвержденной ПЦР-тестом (полимеразная цепная реакция в реальном времени с обратной транскрипцией) коронавирусной пневмонией. У 48 больных, переведенных в ОРИТ, наиболее частыми коморбидными состояниями стали: сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек. Исследователи выяви-

ли, что такие факторы, как возраст старше 56 лет, температура тела более $39,0^\circ\text{C}$ и частота дыхательных движений более 20 в минуту, оказались основными предикторами перевода.

Итальянские исследователи во главе с S. Abate [3] проанализировали данные 37 исследований, охватывающих 24 983 больных с подтвержденными COVID-19, тяжелым острым респираторным синдромом или ближневосточным респираторным синдромом. Они установили, что перевод в ОРИТ в связи с тяжестью состояния понадобился 26% больных COVID-19, 31% которых умерли. Присоединение ОРДС увеличивало летальность в 2 раза. Возраст старше 50 лет повышал вероятность смерти на 13%, а наличие любой сопутствующей патологии – на 39%.

По данным Международного европейского регистра RISC-19-ICU, летальность среди 639 пациентов с лабораторно подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией (ПЦР-тестом) тяжелого течения, переведенных в ОРИТ, составила 26% [4]. Независимыми предикторами летальности при нахождении в ОРИТ выступали: уровень креатинина плазмы, D-димера лактата и калия, индекс оксигенации и альвеолярно-артериальный градиент, а также наличие сопутствующей патологии в виде ишемической болезни сердца.

Таким образом, летальность больных COVID-19 высока, а исследования, направленные на прогнозирование исходов лечения, весьма немногочисленны, их дизайн неоднороден, а результаты трудно сопоставимы.

Настоящее исследование посвящено оценке факторов развития летального исхода и его прогнозированию у больных тяжелыми формами COVID-19, находящихся в ОРИТ.

Материалы и методы

Исходные данные

Проведен ретроспективный анализ данных 224 пациентов с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в отделение интенсивной терапии клиники ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» в период с 27 апреля по 3 августа 2020 г. Диагноз COVID-19 подтвержден методом ПЦР на SARS-CoV-2 и/или данными компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. Госпитализация осуществлялась на основании анамнестических, клинических, вирусологических и рентгенологических данных. Перевод в ОРИТ осуществлялся на основании суммы баллов шкалы NEWS и/или шкалы SOFA, с учетом степени дыхательной недостаточности и потребности в респираторной поддержке, а также данных КТ органов грудной клетки (степень поражения КТ-3/4).

Гудкова Александра Яковлевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии, зав. лаб. кардиомиопатий Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний НКИЦ. ORCID: 0000-0003-0156-8821

Афанасьев Алексей Андреевич – канд. мед. наук, зав. отд.-нием реанимации и интенсивной терапии №1. ORCID: 0000-0003-0277-3456

Шлык Ирина Владимировна – д-р мед. наук, зам. рук. научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, зам. глав. врача по анестезиологии и реаниматологии. ORCID: 0000-0003-0977-8081

Люзнов Дмитрий Анатольевич – д-р мед. наук, зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии. ORCID: 0000-0003-3643-7354

Полушин Юрий Сергеевич – д-р мед. наук, рук. научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, проректор по научной работе. ORCID: 0000-0002-6313-5856

Куликов Александр Николаевич – д-р мед. наук, дир. научно-клинического исследовательского центра. ORCID: 0000-0002-4544-2967

Alexandra Ya. Gudkova. ORCID: 0000-0003-0156-8821

Aleksey A. Afanasev. ORCID: 0000-0003-0277-3456

Irina V. Shlyk. ORCID: 0000-0003-0977-8081

Dmitry A. Lioznov. ORCID: 0000-0003-3643-7354

Yury S. Polushin. ORCID: 0000-0002-6313-5856

Alexandr N. Kulikov. ORCID: 0000-0002-4544-2967

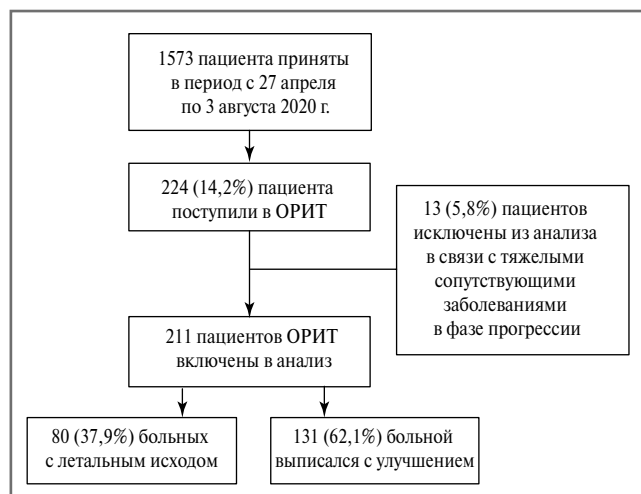


Рис. 1. Схема исследования.

Fig. 1. Research scheme.

При отсутствии признаков дыхательной недостаточности перевод в ОРИТ осуществляли при дисфункции других органов и систем, угрожающих жизни и требующих подключения методов интенсивной терапии (острое поражение почек, острая печеночная недостаточность, острый коронарный синдром и пр.). Из анализа исключены 13 пациентов в связи с тем, что тяжесть их состояния прежде всего определялась прогрессией сопутствующих заболеваний. В итоговый анализ включены 211 больных (рис. 1).

Источники данных

Данные пациентов хранились в медицинской информационной системе QMS SPARM, в которой имеется отдельный набор функций для извлечения данных в табличном виде. В анализ взяты данные биохимического, клинического анализов крови, коагулограммы, показатели воспалительного ответа – эти группы данных оценивались в лаборатории при помощи автоматических анализаторов, ответы фиксировались в Медицинской информационной системе сотрудниками лабораторной службы. Также при переводе в ОРИТ фиксировались показатели формализованных шкал оценки SOFA и APACHE по данным мониторингирования жизненно важных показателей. Отдельно выполнена выгрузка антропометрических и демографических данных.

Полученные выгрузки вручную проверялись на присутствие аномальных значений. Для каждого показателя взяты значения, ближайшие по дате ко дню перевода в ОРИТ, но при этом отстоящие от этой даты не более чем на 1 сут. В случае отсутствия результатов в указанных временных рамках ячейка оставалась пустой. В дальнейший анализ приняты только те пациенты, у которых зафиксировано хотя бы одно непустое значение из каждой группы показателей.

Основная цель исследования – оценить информационную значимость различных показателей при прогнозировании вероятности летального исхода у больных COVID-19, а также объединить их в прогностический индекс для непрерывного мониторинга текущего состояния пациента.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных производилась в системе компьютерной математики R версии 3.6.2 [5]. Для приведения количественных переменных к единому диапазону значений выполнено шкалирование, основанное на стандартной процедуре вычисления z-статистики (вычи-

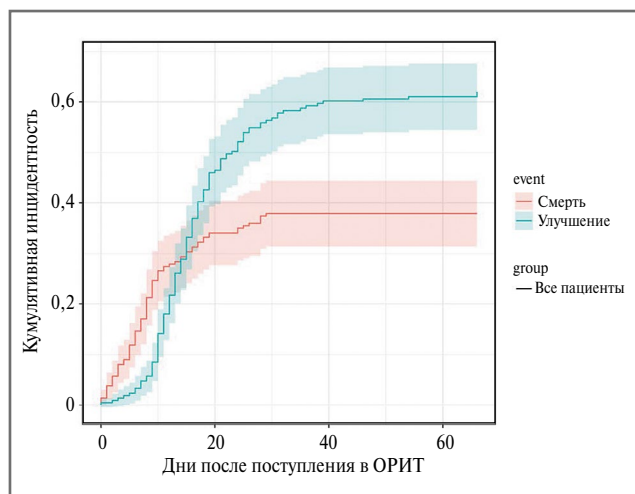


Рис. 2. Графики кумулятивной инцидентности для событий «улучшение» («выписка») и «смерть» в популяции больных, поступивших в ОРИТ (n=211).

Fig. 2. Graphs of cumulative incidence for events "improvement" ("discharge") and "death" in the population of patients admitted to the department of intensive care and intensive care (n=211).

тание среднего арифметического и деление на выборочное стандартное отклонение) [6]. Все p-значения сравнивались со стандартным порогом 0,05.

Группы выживших и умерших пациентов сравнивались между собой по каждому из рассматриваемых признаков при помощи теста Манна–Уитни–Уилкоксона [7]. Те признаки, для которых различия между группами выявлены как статистически значимые, отобраны для дальнейшего анализа. Для оценки взаимосвязи отобранных признаков построена их корреляционная матрица по методу Спирмена [8, 9].

Для предсказания исхода (смерть/выписка) применены следующие алгоритмы статистического предсказания: логистическая регрессия [10], метод «случайного леса» [11], метод k-ближайших соседей, метод опорных векторов, метод повышения градиента [12]. Пропущенные значения в данных, если таковые имелись, заменялись на медианное значение соответствующего показателя в общей выборке пациентов. Проверка результатов алгоритмов проводилась с помощью 10-кратной кросс-валидации [13].

Для наилучшего с точки зрения площади под кривой (AUC) классификатора проведено упорядочивание признаков согласно их информативности. Из данного списка выбирались первые n признаков, обеспечивающих максимальный AUC. Анализ проводился средствами библиотеки caret [14]. Все графики построены при помощи библиотеки ggplot2 [15, 16]. Корреляционная матрица визуализировалась средствами библиотеки heatmap [17].

Результаты

Характеристика когорты

На рис. 1 приведена диаграмма проводимого исследования. График конкурирующих рисков для событий «выписка» и «смерть» в популяции больных, поступивших в ОРИТ, приведен на рис. 2. Результирующая летальность, достигаемая к 29-му дню пребывания в ОРИТ, составила 39,7% (95% доверительный интервал 29,0–54,3%). Значимых различий по распределению видов антицитокиновой терапии, применявшихся перед поступлением в ОРИТ, между выжившими и умершими пациентами не выявлено.

Таблица 1. Характеристика группы
Table 1. Characteristics of the group

Показатель	Вся группа пациентов (n=211)				Выписавшиеся пациенты (n=131)				Умершие пациенты (n=80)				
	медиана	IQR	n	m*	медиана	IQR	n	m*	медиана	IQR	n	m*	p
Общие параметры													
Возраст	67	[58; 75]	211	0	64	[54; 72]	131	0	72	[61; 81]	80	0	<0,001
Длительность госпитализации, дни	14	[9; 21]	211	0	17	[13; 23,5]	131	0	9	[6; 15,25]	80	0	<0,001
Клинический анализ крови													
Гемоглобин, г/л	128,7	[115,2; 139,9]	211	0	132	[119,4; 140,3]	131	0	123,25	[104,8; 139,7]	80	0	0,012
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	223,8	[173,8; 286,7]	211	0	236,5	[183; 290,5]	131	0	213,62	[146,1; 274,4]	80	0	0,045
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,07	[5,8; 11,3]	211	0	7,19	[5,4; 9,9]	131	0	9,42	[6,9; 13,3]	80	0	<0,001
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	6,42	[4,6; 10,0]	211	0	5,65	[3,7; 8,1]	131	0	7,96	[6,0; 11,8]	80	0	<0,001
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,82	[0,62; 1,15]	211	0	0,91	[0,705; 1,29]	131	0	0,7	[0,538; 0,948]	80	0	<0,001
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,37	[0,25; 0,58]	211	0	0,38	[0,24; 0,57]	131	0	0,37	[0,268; 0,618]	80	0	0,79
Биохимический анализ крови													
АЛТ, Е/л	35,5	[21,0; 57,7]	208	3	33,7	[21,0; 58,0]	128	3	36,5	[21,0; 57,0]	80	0	0,86
АСТ, Е/л	54	[36,9; 80,6]	208	3	50,75	[34,5; 69,5]	128	3	65,75	[42,9; 110,9]	80	0	<0,001
Билирубин общий, /мкмоль/л	11,3	[8,8; 15,8]	207	4	10,65	[8,7; 14,1]	127	4	12,18	[8,9; 19,0]	80	0	0,076
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,37	[2,4; 5,4]	205	6	3	[2,35; 4,275]	126	5	4,95	[2,615; 6,9]	79	1	0,0011
Общий белок, г/л	64,33	[60; 68]	205	6	65	[60,5; 68]	126	5	63,67	[56,5; 67,2]	79	1	0,082
Амилаза, Е/л	56	[37; 78,67]	205	6	53,5	[36,4; 71,8]	127	4	56,75	[38,6; 85,0]	78	2	0,28
Глюкоза, ммоль/л	7,55	[6,29; 10,1]	205	6	7,14	[6,03; 9,083]	126	5	8,59	[7,08; 11,535]	79	1	<0,001
Калий, ммоль/л	4,1	[3,7; 4,5]	207	4	4,1	[3,7; 4,45]	128	3	4,1	[3,67; 4,785]	79	1	0,65
Натрий, ммоль/л	139,5	[137,3; 141,9]	206	5	139,3	[137,3; 140,9]	127	4	140,7	[137,4; 143,1]	79	1	0,019
Креатинин, ммоль/л	0,09	[0,08; 0,12]	207	4	0,09	[0,07; 0,1]	127	4	0,11	[0,09; 0,16]	80	0	<0,001
Мочевина, ммоль/л	7,85	[5,5; 11,93]	205	6	6,45	[5,01; 9,55]	126	5	10,4	[7,39; 18,74]	79	1	<0,001
Тропонин I, нг/мл	0,01	[0; 0,033]	152	59	0,01	[0; 0,02]	89	42	0,02	[0,01; 0,215]	63	17	<0,001

Анализ показателей больных на момент поступления в ОРИТ
Сравнение основных показателей между группами выживших и умерших пациентов представлено в **табл. 1**. Необходимо отметить, что умершие пациенты оказались старше, имели более высокие уровни числа нейтрофилов, D-димера, активированного частичного тромбопластинового времени

(АЧТВ), мочевины, креатинина, тропонина, прокальцитонина, С-реактивного белка (СРБ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), глюкозы, натрия и лактата в периферической крови и более низкие уровни числа лимфоцитов, тромбоцитов, гемоглобина и индекса оксигенации. Для демонстрации взаимосвязи всех статистически значимо различающихся признаков из **табл. 1** построена

Таблица 1. Характеристика группы (Окончание)

Table 1. Characteristics of the group (End)

Показатель	Вся группа пациентов (n=211)				Выписавшиеся пациенты (n=131)				Умершие пациенты (n=80)				
	медиана	IQR	n	m*	медиана	IQR	n	m*	медиана	IQR	n	m*	p
<i>Лабораторные показатели воспалительной реакции</i>													
СРБ, мг/л	120,6	[78,3; 181,6]	208	3	109,33	[68,6; 160,2]	130	1	163,31	[96,0; 215,3]	78	2	<0,001
Прокальцитонин, мкг/л	0,27	[0,12; 0,61]	203	8	0,16	[0,1; 0,34]	124	7	0,53	[0,29; 1,89]	79	1	<0,001
Ферритин, мкг/л	671	[435; 1153]	74	137	651	[313; 1110]	51	80	775	[657; 1419]	23	57	0,051
ЛДГ, Е/л	440,5	[360,8; 562,4]	152	59	411	[334; 502]	97	34	535	[417,8; 649,5]	55	25	<0,001
<i>Параметры коагуляции</i>													
Фибриноген, г/л	6,2	[4,79; 7,53]	197	14	6,05	[4,91; 7,45]	122	9	6,23	[4,38; 7,53]	75	5	0,67
АПТВ (АЧТВ), с	38,3	[32,9; 48,6]	211	0	36,05	[32,6; 45,7]	131	0	41,22	[34,5; 55,3]	80	0	0,006
D-димер, мкг/л (FEU)	1123	[685; 2560]	184	27	887,75	[588; 1905]	112	19	1708,92	[1061; 4426]	72	8	<0,001
<i>Исследование газов артериальной крови</i>													
Калий (КОС), ммоль/л	3,8	[3,5; 4,2]	211	0	3,81	[3,5; 4,14]	131	0	3,83	[3,55; 4,28]	80	0	0,17
Натрий (КОС), ммоль/л	134,8	[132; 137]	211	0	134,5	[132; 136]	131	0	136,48	[133; 138]	80	0	0,0015
Глюкоза (КОС), ммоль/л	7,6	[6,4; 9,8]	210	1	7,07	[6,0; 9,2]	130	1	8,83	[6,8; 11,2]	80	0	<0,001
Лактат (КОС), ммоль/л	1,5	[1,17; 1,86]	211	0	1,34	[1,07; 1,69]	131	0	1,75	[1,39; 2,24]	80	0	<0,001
Индекс оксигенации	187	[132; 246]	211	0	203,3	[153; 258]	131	0	148	[109; 205]	80	0	<0,001

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, *число пациентов с отсутствующими анализами в окрестности суток относительно дня перевода в ОРИТ.

корреляционная матрица (рис. 3). При анализе корреляционной матрицы можно выделить следующие группы коррелирующих друг с другом признаков:

1. Возраст, мочевины, креатинин, прокальцитонин, лейкоциты, нейтрофилы, гемоглобин.
2. D-димер, АСТ, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), лактат.
3. СРБ, индекс оксигенации, ЛДГ.

ROC-анализ предварительно отобранных показателей

На основе исходного набора признаков построено несколько прогностических моделей, основанных на различных алгоритмах статистического предсказания. Результирующие ROC-кривые приведены на рис. 4. Как следует из рис. 4, а, наилучший с точки зрения AUC результат, равный 0,85, продемонстрирован классификатором на основе метода «случайного леса» (random forest – rf), тот же результат продемонстрирован при использовании для прогнозирования «лучших» 12 признаков, включавших: уровень прокальцитонина, абсолютное число лимфоцитов, уровни натрия (КОС), креатинина, лактата (КОС), D-димера, величину ин-

декса оксигенации, уровни прямого билирубина, мочевины, гемоглобина, СРБ, возраст и уровень ЛДГ.

Обсуждение

Тяжелое, зачастую непредсказуемое течение инфекции COVID-19 характеризуется высокой летальностью пациентов, поступающих в ОРИТ (24,7–61,5%) [18]. Наши данные о летальности в ОРИТ (39,7%) близки к результатам других наблюдений, попадая примерно в середину довольно широкого диапазона. Несмотря на различие систем общественного здравоохранения, можно полагать, что в ОРИТ сосредоточены наиболее тяжелые пациенты, что обуславливает необходимость создания универсальной модели прогноза болезни при ее тяжелом и критическом течении.

Дополнительным стимулом служат сомнения некоторых исследователей в надежности классической шкалы SOFA по отношению к больным COVID-19, у которых поражение легких преобладает над мультиорганными расстройствами [19].

Существует несколько подходов к выбору исходных данных для формирования прогностических моделей, это могут быть демографические и антропометрические данные,

клинические симптомы, коморбидность и данные лабораторных и инструментальных исследований [20]. В нашем случае с целью максимальной объективизации результатов для анализа использовались только те данные пациентов, которые доступны для выгрузки из медицинской информационной системы. Это в первую очередь демографические, антропометрические данные и результаты лабораторных исследований. Данные о коморбидности и клинических проявлениях заболевания не подвергались итоговой обработке, что потенциально могло снизить точность прогноза. Однако на практике увеличение количества исходных данных не всегда приводит к повышению качества прогностической модели. Так, Н. Zhang и соавт. при попытке прогнозирования неблагоприятного исхода и смерти у больных COVID-19 нашли, что наиболее удачной оказалась модель, включавшая только демографические данные и результаты лабораторных исследований [21].

В ходе анализа наших данных оказалось, что лишь один демографический признак (возраст) и довольно большое количество лабораторных показателей могут служить в качестве возможных маркеров неблагоприятного прогноза. При исследовании корреляционной матрицы выяснилось, что все эти показатели можно разделить на группы с взаимной корреляцией (см. рис. 3). Обобщенная трактовка компонентов групп весьма затруднена, однако с некоторой долей условности можно допустить, что взаимокоррелированные показатели первой группы (прокальцитонин, нейтрофилы, лейкоциты, мочевина, креатинин, лактат) отражают активность системной воспалительной реакции и связанной с ней органной дисфункции, в первую очередь – дисфункции почек как наиболее кровоснабжаемого органа [22]. Ассоциации показателей СРБ, респираторного индекса и ЛДГ могут быть следствием выраженности воспалительного повреждения легких и вызванного им нарушения оксигенации крови. ЛДГ, как нам представляется, в данном случае вступает в качестве маркера тканевой деструкции, оценку активности этого фермента нередко используют и в других прогностических моделях [23]. Корреляции между возрастом и уровнем гемоглобина могут свидетельствовать о неблагоприятном влиянии гипопроотеинемии и анемии, часто ассоциированных с хроническими заболеваниями и недостатком питания у лиц старших возрастных групп, однако эти же изменения могут отражать катаболическую реакцию на тяжелый инфекционный процесс, свойственную пожилым людям [24]. Особую группу взаимокоррелированных показателей представляют D-димер, АЧТВ, лактат и АСТ, их взаимосвязи можно трактовать как индикатор выраженности гипоксического повреждения тканей (лактат и АСТ), вызванного нарушениями коагуляции и тромбообразованием.

Таким образом, один или несколько признаков из взаимокоррелированных показателей могут быть достаточно репрезентативными компонентами прогностической модели, так как отражают разные патогенетические элементы развития инфекции COVID-19, а именно: тяжесть воспалительной полиорганной дисфункции, выраженность дисфункции поврежденных легких, вклад нарушений коагуляции и ускоренного катаболизма в исход инфекционного процесса.

При анализе 12 наилучших признаков (см. рис. 4, б), отобранных в модель, видно, что многие из ранее проанализированных показателей (прокальцитонин, мочевина, лактат, креатинин, возраст, уровень D-димера, гемоглобина, СРБ и индекс оксигенации) действительно вошли в нее. Однако есть еще 3 показателя, имеющих, по-видимому, независимое

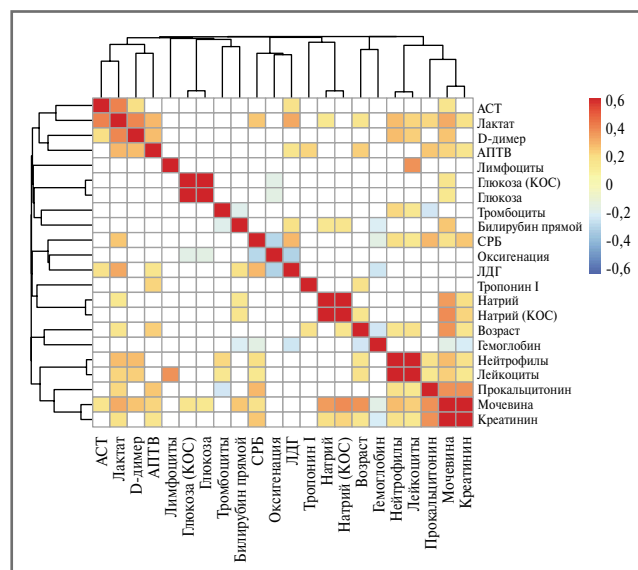


Рис. 3. Корреляционная матрица статистически значимо различающихся между группами признаков.

Примечание. Ячейки, отвечающие за признаки, коэффициент корреляции которых оказался не значим, зашлепены.

Fig. 3. Correlation matrix for the features with statistically significant difference between groups.

прогностическое значение. Это абсолютное число лимфоцитов крови, концентрации конъюгированного билирубина и натрия. Наиболее любопытным представляется прогностическое значение лимфопении, которая регистрируется у 40–83% госпитализированных больных COVID-19 [25]. При этом ее встречаемость значимо выше у наиболее тяжелых пациентов [26]. Причины лимфопении у больных COVID-19 остаются неясными, хотя наиболее распространенным является мнение об усилении их апоптоза и ингибировании выхода из селезенки в циркуляторное русло под действием провоспалительных цитокинов [27]. Уровни прямого билирубина и натрия сыворотки прямо коррелируют друг с другом, однако конъюгированный билирубин, кроме того, прямо взаимосвязан с уровнем мочевины и ЛДГ и обратно – с уровнем гемоглобина и тромбоцитов крови. Следовательно, повышение конъюгированного билирубина может быть ассоциировано с развитием вторичной тромбоцитопении, анемия, острое повреждение почек, печени и других органов [28]. Уровень натрия сыворотки прямо взаимосвязан с уровнем креатинина и мочевины, что дополняет маркеры нарушенной почечной фильтрации признаком возможной дисфункции канальцев.

Итоговая модель – индекс состояния реанимационного пациента, включающая 12 перечисленных выше показателей, оказалась достаточно результативной ($AUC=0,85$) и по этому критерию не уступала другим подобным моделям [29]. В некоторых из них, как и в нашем случае, наилучший результат показал классификатор на основе алгоритма RF [30]. Определенный интерес представляло сопоставление прогностической ценности нашей модели с широко известными шкалами SOFA и APACHE, применяемыми в отделениях интенсивной терапии. Оказалось, что наибольшей результативностью при оценке риска смерти у больных COVID-19 обладала шкала APACHE ($AUC=0,78$), в то время как более простая шкала SOFA выглядела менее надежной ($AUC=0,74$). Важным условием точности прогно-

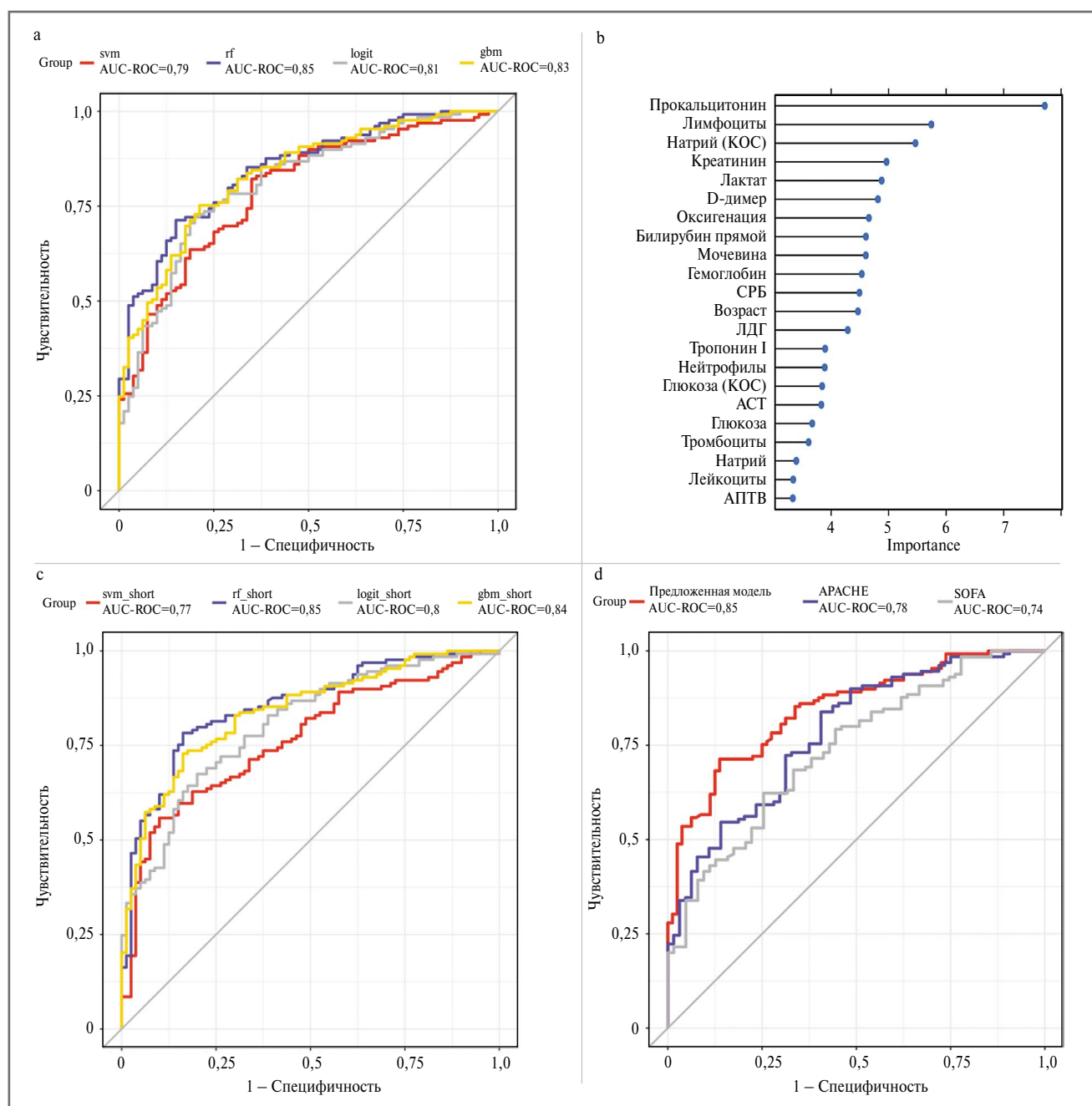


Рис. 4. Анализ клинко-лабораторных признаков: а – ROC-анализ полного набора признаков (наилучший результат у метода rf); б – ранжированный по информативности список признаков; в – ROC-анализ 12 наиболее информативных признаков – наилучший результат у rf short; д – сравнения со шкалами SOFA и APACHE.

Fig. 4. Analysis of clinical and laboratory features: а – ROC analysis for the complete set of features; б – the list of features ranked by importance; в – ROC analysis for the 12 most important features; в – comparisons with the SOFA and APACHE scores.

за по обеим традиционным шкалам стало использование абсолютных значений исходных признаков, а не тех или иных диапазонов их значений. Исходя из полученных нами результатов со значительной долей уверенности можно говорить об актуальности существующих шкал у больных COVID-19, находящихся в ОРИТ. Надо отметить, что оценка надежности общепринятых прогностических шкал для ОРИТ при оценке тяжести течения инфекции COVID-19 стала предметом и ряда других работ, и некоторые исследователи делают вывод о необходимости создания специальной шкалы для COVID-19 [31].

Нами проанализирована чувствительность предложенного индекса состояния реанимационного пациента ко времени наступления события, оказалось, что значимые различия в величине индекса можно отметить уже за 12 сут до предполагаемого исхода. В известных нам работах, посвященных прогнозированию исходов у больных COVID-19, время до ожидаемого события составляло от 3 до 9 сут [32].

Заключение

Оценка прогноза течения COVID-19 у больных, находящихся в ОРИТ, актуальна не только с позиции адекватного

распределения лечебных мероприятий, но и с точки зрения понимания патогенетических механизмов развития заболевания. Кроме того, она дает возможность для обнаружения наиболее адекватных маркеров контроля течения болезни у крайне тяжелых пациентов, а также средства объективной оценки эффективности терапевтических мероприятий.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все

авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

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

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

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

Список сокращений

АСТ – аспаратаминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
КТ – компьютерная томография
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ПЦР – полимеразная цепная реакция в реальном времени с обратной транскрипцией
СРБ – С-реактивный белок
RF (random forest) – метод «случайного леса»

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Xu J, Yang X, Yang L, et al. Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China. *Crit Care*. 2020;24(1):394. DOI:10.1186/s13054-020-03098-9
- Izquierdo JL, Ancochea J, Savana COVID-19 Research Group, Soriano JB. Clinical Characteristics and Prognostic Factors for Intensive Care Unit Admission of Patients With COVID-19: Retrospective Study Using Machine Learning and Natural Language Processing. *J Med Internet Res*. 2020;22(10):e21801. DOI:10.2196/21801
- Abate SM, Ahmed Ali S, Mantfardo B, Basu B. Rate of Intensive Care Unit admission and outcomes among patients with coronavirus: A systematic review and Meta-analysis. *PLOS One*. 2020;15(7):e0235653. DOI:10.1371/journal.pone.0235653
- Wendel Garcia PD, Fumeaux T, Guerci P, et al; RISC-19-ICU Investigators. Prognostic factors associated with mortality risk and disease progression in 639 critically ill patients with COVID-19 in Europe: Initial report of the international RISC-19-ICU prospective observational cohort. *EclinicalMedicine*. 2020;25:100449. DOI:10.1016/j.eclinm.2020.100449
- Core Team R. A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2019. Available at: <https://www.R-project.org/> Accessed: 22.06.2021.
- Mendenhall WM, Sincich T. Statistics for engineering and the sciences, Sixth edition. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2016.
- Fay MP, Proschan MA. Wilcoxon-Mann-Whitney or t-test? On assumptions for hypothesis tests and multiple interpretations of decision rules. *Stat Surv*. 2010;4:1-39. DOI:10.1214/09-SS051
- Farrar DE, Glauber RR. Multicollinearity in Regression Analysis: The Problem Revisited. *Rev Econ Stat*. 1967;49(1):92. DOI:10.2307/1937887
- Yul Lee K, Weissfeld LA. A multicollinearity diagnostic for the cox model with time dependent covariates. *Commun Stat – Simul Comput*. 1996;25(1)41-60. DOI:10.1080/03610919608813297
- Maalouf M. Logistic regression in data analysis: an overview. *Int J Data Anal Tech Strateg*. 2011;3(3):281. DOI:10.1504/IJDATS.2011.041335
- Breiman L. Random Forests. *Mach Learn*. 2001;45(1):5-32. DOI:10.1023/A:1010933404324
- Hastie T, Tibshirani R, Friedman JH. The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction, 2nd ed. New York, NY: Springer, 2009.
- Stone M. Cross-Validatory Choice and Assessment of Statistical Predictions. *J R Stat Soc Ser B Methodol*. 1974;36(2):111-33. DOI:10.1111/j.2517-6161.1974.tb00994.x
- Kuhn M. Caret: Classification and Regression Training. 2020. Available at: <https://CRAN.R-project.org/package=caret>. Accessed: 22.06.2021.
- Wickham H. Ggplot2: elegant graphics for data analysis, Second edition. Cham: Springer, 2016.
- Kassambara A, Kosinski M, Biecek P. Survminer: Drawing Survival Curves using „ggplot2“. 2019. Available at: <https://CRAN.R-project.org/package=survminer>. Accessed: 22.06.2021.
- Raivo Kolde. Pheatmap: Pretty Heatmaps. 2019. Available at: <https://CRAN.R-project.org/package=pheatmap>. Accessed: 22.06.2021.
- Gupta S, Hayek SS, Wang W, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med*. 2020;180(11):1436. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.3596
- Guillamet MCV, Guillamet RV, Kramer AA, et al. Toward a COVID-19 score-risk assessments and registry. *Int Care Crit Care Med*. 2020. DOI:10.1101/2020.04.15.20066860
- Wynants L, Van Calster B, Collins GS, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 2020;m1328. DOI:10.1136/bmj.m1328
- Zhang H, Shi T, Wu X, et al. Risk prediction for poor outcome and death in hospital in-patients with COVID-19: derivation in Wuhan, China and external validation in London, UK. *Public and Global Health*. 2020. DOI:10.1101/2020.04.28.20082222
- Levy TJ, Richardson S, Coppa K, et al. A predictive model to estimate survival of hospitalized COVID-19 patients from admission data. *Health Informatics*. 2020. DOI:10.1101/2020.04.22.20075416
- Han Y, Zhang H, Mu S, et al. Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: a retrospective and observational study. *Aging*. 2020;12(12):11245-58. DOI:10.18632/aging.103372
- Chen Z, Hu J, Liu L, et al. Clinical Characteristics of Patients with Severe and Critical COVID-19 in Wuhan: A Single-Center, Retrospective Study. *Infect Dis Ther*. 2021;10(1):421-38. DOI:10.1007/s40121-020-00379-2
- Hu C, Liu Z, Jiang Y, et al. Early prediction of mortality risk among patients with severe COVID-19, using machine learning. *Int J Epidemiol*. 2021;49(6):1918-29. DOI:10.1093/ije/dyaa171

26. Rod JE, Oviedo-Trespalcacios O, Cortes-Ramirez J. A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. *Rev Saúde Pública*. 2020;54:60. DOI:10.11606/s1518-8787.2020054002481
27. Tan L, Wang Q, Zhang D, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):33. DOI:10.1038/s41392-020-0148-4
28. Carfora V, Spiniello G, Ricciolino R, et al. Anticoagulant treatment in COVID-19: a narrative review. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(3):642-8. DOI:10.1007/s11239-020-02242-0
29. Pourhomayoun M, Shakibi M. Predicting mortality risk in patients with COVID-19 using machine learning to help medical decision-making. *Smart Health*. 2021;20:100178. DOI:10.1016/j.smhl.2020.100178
30. Singh K, Valley TS, Tang S, et al. Evaluating a Widely Implemented Proprietary Deterioration Index Model among Hospitalized COVID-19 Patients. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(7):1129-37. DOI:10.1513/AnnalsATS.202006-698OC
31. Hu H, Yao N, Qiu Y. Comparing Rapid Scoring Systems in Mortality Prediction of Critically Ill Patients With Novel Coronavirus Disease. *Acad Emerg Med*. 2020;27(6):461-8. DOI:10.1111/acem.13992
32. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-6. DOI:10.1038/s41586-020-2521-4

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.06.2021



OMNIDOCTOR.RU

Региональный сосудистый центр в условиях пандемии COVID-19: что изменилось в 2020-м году по сравнению с 2019-м у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST?

А.Г. Сыркина^{✉1}, В.В. Рябов^{1,2}

¹ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

Аннотация

Цель. Оценить влияние пандемии COVID-19 на течение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) у пациентов Регионального сосудистого центра в 2020 г. по сравнению с предыдущим годом.

Материалы и методы. Пациенты с острым коронарным синдромом, и в частности со STEMI, госпитализированные в Региональный сосудистый центр в 2019 и 2020 г.

Результаты. В 2019 г. поступил 981 пациент, в 2020 г. – 728 пациентов со STEMI. Исходные клинико-демографические характеристики пациентов существенно не отличались. В 2020 г. вдвое выросло количество пневмоний, на 20% – искусственной вентиляции легких, в 5 раз чаще диагностировался сепсис. Однако у пациентов в 2020 г. реже развивались делирий, малые и большие кровотечения. Стало больше пациентов, поступивших в 1-е сутки заболевания, им чаще выполнялась как первичная ангиопластика, так и ангиопластика в целом. У больных со STEMI в 2020 г. чаще регистрировались отек легких, кардиогенный шок и рецидивы инфаркта миокарда (ИМ). Летальность в группе пациентов без ангиопластики характеризовалась тенденцией к повышению в 2020 г. по сравнению с предыдущим. Ни один из 30 пациентов с COVID-19 не умер в нашем отделении, больные были своевременно переведены либо в COVID-госпиталь, либо на амбулаторное долечивание. При анализе различных показателей в весенний и осенний периоды, на которые пришелся пик пневмоний 2020 г., только летальность имела четкую тенденцию к росту.

Заключение. В портрете пациента с ИМ в 2020 г. по сравнению с предыдущим годом преобладали пневмонии, сепсис, рецидивы ИМ. Тенденция к росту летальности выявлена у лиц без ангиопластики и госпитализированных в весеннюю и осеннюю волну COVID-19. Мы считаем, что есть скрытые механизмы влияния пандемии на летальность при STEMI.

Ключевые слова: COVID-19, инфаркт миокарда, Региональный сосудистый центр

Для цитирования: Сыркина А.Г., Рябов В.В. Региональный сосудистый центр в условиях пандемии COVID-19: что изменилось в 2020-м году по сравнению с 2019-м у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST? Терапевтический архив. 2022;94(11):1234–1238. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201929

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Regional Vascular Center in a COVID-19 pandemic: what changed in 2020 compared to 2019 in patients with ST Elevation Myocardial Infarction?

Anna G. Syrkina^{✉1}, Vyacheslav V. Ryabov^{1,2}

¹Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia;

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Abstract

Aim. To assess the effect of pandemic COVID-19 on the course of STEMI patients of the Regional Vascular Center in 2020, compared with the previous year.

Materials and methods. Patients with acute coronary syndrome and, in particular, STEMI hospitalized at Regional Vascular Center in 2019 and 2020.

Results. In 2019, 981 patients with STEMI were admitted; in 2020 – 728 patients. The baseline clinical and demographic patients characteristics did not differ significantly. In 2020, the number of pneumonia has doubled, the number of mechanical ventilator support has increased by 20%; sepsis was diagnosed 5 times more often. However, patients in 2020 were less likely to develop delirium, minor and major bleeding. There were more patients admitted in the 1st day of the disease, and they were more frequently performed both primary angioplasty and angioplasty in general. Patients with STEMI in 2020 had more frequently registered pulmonary edema, cardiogenic shock and re-infarction. Lethality in the group of patients without angioplasty tended to be higher in 2020 compared with the previous year. None of 30 patients with COVID-19 died in our department, they were timely transferred either to COVID-hospital or to outpatient follow-up care. When analyzing various parameters during the spring and autumn periods, which were the peak periods for pneumonias in 2020, only mortality had a clear upward trend.

Conclusion. The patient portrait of myocardial infarction in 2020 was dominated by pneumonia, sepsis, and re-infarction compared with the previous year. An upward trend in mortality was detected in those without angioplasty and those hospitalized in the spring and autumn wave of COVID-19. We believe that there are hidden mechanisms of pandemic effect on mortality in STEMI.

Keywords: COVID-19, myocardial infarction, regional vascular center

For citation: Syrkina AG, Ryabov VV. Regional Vascular Center in a COVID-19 pandemic: what changed in 2020 compared to 2019 in patients with ST elevation myocardial infarction? Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(11):1234–1238. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201929

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Сыркина Анна Геннадьевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния неотложной кардиологии ФГБНУ «Томский НИМЦ». Тел.: +7(906)947-84-70; e-mail: sag@cardio-tomsk.ru; ORCID: 0000-0001-5581-5387

Рябов Вячеслав Валерьевич – д-р мед. наук, рук. отд-ния неотложной кардиологии; вед. науч. сотр. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины ФГБНУ «Томский НИМЦ»; зав. каф., проф. каф. кардиологии ФПК и ППС СибГМУ. ORCID: 0000-0002-4358-7329

✉ **Anna G. Syrkina.** E-mail: sag@cardio-tomsk.ru; ORCID: 0000-0001-5581-5387

Vyacheslav V. Ryabov. ORCID: 0000-0002-4358-7329

Актуальность

Вirus COVID-19 изменил все сферы жизни человеческого сообщества. Конечно, в силу специфики серьезные изменения коснулись всей системы здравоохранения [1, 2], не стала исключением работа службы скорой медицинской помощи (СМП) и кардиологических стационаров.

Учитывая, что пандемия длится уже немалый срок и пока не идет речи о скорейшем ее завершении, мы решили проанализировать изменения, которые возникли в ее результате.

Цель исследования – сравнить портрет пациента с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) до пандемии и во время нее, а также оценить влияние пандемии на течение STEMI у пациентов, госпитализированных в Региональный сосудистый центр, по сравнению с предыдущим годом.

Материалы и методы

Отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН с 2012 г. успешно выполняет функцию Регионального сосудистого центра [3, 4].

Каждый пациент с острым коронарным синдромом (ОКС), госпитализированный в наше отделение, вносится в базу данных, сформированную по принципу регистра, где учитывается порядка 50 качественных и количественных параметров, полученных в процессе догоспитального этапа, самой госпитализации и рекомендаций при выписке.

Таким образом, изначально мы оценили общий поток пациентов с ОКС в 2019 и 2020 г.

Далее сравнение проводилось в 2 этапа – все пациенты со STEMI, госпитализированные в 2019 г., сравнивались по ключевым параметрам с пациентами со STEMI, поступившими в 2020 г.

При анализе частоты встречаемости пневмоний у пациентов обеих групп в 2020 г. было обнаружено 2 пика, которые совпали с так называемыми волнами эпидемии COVID-19 в России, которые пришлось на март и интервал с сентября по ноябрь 2020 г.

Поэтому в дальнейшем мы сравнивали пациентов, госпитализированных в мае обоих лет, а затем – с сентября по ноябрь включительно обоих лет.

Данные статистически обрабатывались с использованием пакета Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение

Многие отделения в период пандемии стали работать в сокращенном режиме или же приостанавливали свою деятельность. Наше отделение не останавливалось ни разу. С самого начала пандемии на площадях палаты интенсивной терапии был организован отдельный бокс, куда переводились все пациенты с подозрением на COVID-19. Пациенты с ОКС наблюдались там до получения результата мазка из носоглотки: в случае положительного результата они переводились в COVID-госпиталь, после получения отрицательного теста – либо в обычную зону палаты интенсивной терапии, либо в общую палату отделения неотложной кардиологии.

Пациенты с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и уже на догоспитальном этапе с симптомами, подозрительными на COVID-19 (гипертермией, признаками острой респираторной вирусной инфекции), сразу поступали в COVID-госпиталь.

Значительно возросла нагрузка на медицинский персонал всех уровней в связи с необходимостью проведения противоэпидемических мероприятий и новыми условиями работы при прежнем штате.

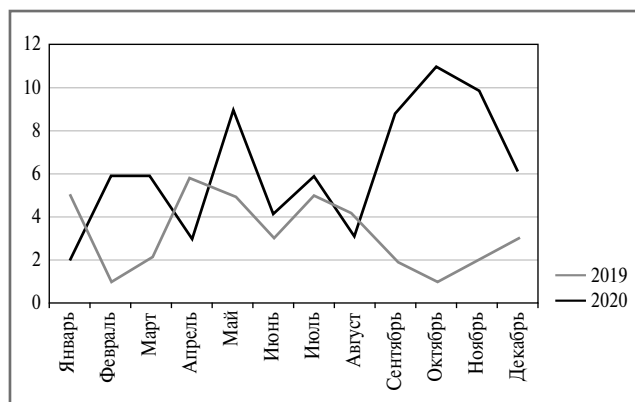


Рис. 1. Число пациентов с ОКС с диагностированными пневмониями в 2019 и 2020 г.

Fig. 1. Number of patients with acute coronary syndrome and diagnosed pneumonia in 2019 and 2020.

Таблица 1. Хирургическая активность в Региональном сосудистом центре г. Томска

Table 1. Surgical activity at the Tomsk Regional Vascular Centre

Показатели, n (%)	2019 г.	2020 г.	p
Поступило больных	1982	1753	
в том числе по экстренной помощи	1387 (70)	1282 (73,1)	0,04
Операций:			
в ангиоблоке	978 (49,3)	960 (54,7)	0,001
в отделе нарушений ритма сердца	67 (3,3)	50 (2,8)	0,7
в кардиохирургии	113 (5,7)	51 (2,9)	0,1
Общая хирургическая активность	1155 (58)	1004 (57)	0,5

Доля пациентов, принятых по СМП в 2020 г., статистически значимо увеличилась. Мы полагаем, что это произошло за счет сокращения плановых госпитализаций. Статистика по использованию коечного фонда в 2020 г. «просела» (занятость койки составила 325,5 сут против 253 сут в 2019 и 2020 г. соответственно), однако при этом хирургическая активность осталась прежней за счет роста эндоваскулярных вмешательств (табл. 1).

Что касается радикального отличия пациентов 2019 и 2020 г. – это частота выявления пневмоний и связанных с ними осложнений и манипуляций (рис. 1).

В 2020 г. на 20% выросло число пациентов, нуждающихся в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), и почти в 2 раза – с пневмониями, преимущественно внебольничными.

Структура критических состояний и интенсивная терапия наших пациентов также претерпели ряд изменений. В 2020 г. чаще выполнялась внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК), в 5 раз чаще развивался сепсис, больше было успешных сердечно-легочных реанимаций. В то же время у пациентов в 2020 г. реже развивались делирий и кровотечения, требовавшие переливания эритроцитарной массы (табл. 2).

Факт уменьшения в 2020 г. частоты кровотечений, требующих переливаний крови, можно объяснить смещением коагуляционного потенциала крови в сторону сгущения, характерного для COVID-19-инфекции [5].

Таблица 2. Интенсивная терапия и частота развития ключевых состояний, требующих нахождения в палате интенсивной терапии, у пациентов с ОКС в 2019 и 2020 г.

Table 2. Intensive care and key conditions requiring stay in an intensive care ward in patients with acute coronary syndrome in 2019 and 2020

Показатели, <i>n</i> (%)	2019 г. (<i>n</i> =1387)	2020 г. (<i>n</i> =1282)	<i>p</i>
Аппаратная ИВЛ	101 (7,2)	122 (9,5)	0,03
Трахеостомия	29 (2)	31 (2,4)	0,4
ВАБК	17 (1,2)	29 (2,3)	0,03
Временная электрокардиостимуляция	23 (1,6)	29 (2,3)	0,1
Заместительная почечная терапия	10 (0,7)	17 (1,3)	0,1
Переливания ЭМ/СЗП, количество доз	150	104	0,0000
Успешная реанимация	46 (3,3)	69 (5,4)	0,008
Пневмонии всего:	39 (2,8)	75 (5,8)	0,0001
ИВЛ-ассоциированные	11 (0,79)	8 (0,6)	0,5
внебольничные	17 (1,2)	50 (3,9)	0,0001
внутрибольничные	22 (1,58)	25 (2)	0,4
Сепсис	5 (0,36)	26 (2)	0,0001
Делирий	72 (5,2)	46 (3,5)	0,03
Кровотечения	57 (4,1)	46 (3,5)	0,4

Примечание. ЭМ/СЗП – эритроцитарная масса/свежезамороженная плазма.

В 2019 г. в Региональный сосудистый центр поступил в порядке СМП 981 пациент со STEMI, в то время как в 2020 г. – только 728 человек. Таким образом, в период пандемии поступили на 250 человек меньше, чем обычно. Это было связано с перегруженностью СМП, невозможностью госпитализировать лиц с гипертермией, возможно, с другими причинами.

Клинико-демографические характеристики пациентов не отличались год от года. Все общеизвестные факторы риска встречались с одинаковой частотой (табл. 3). Исключение составляет лишь дислипидемия, это объясняется 100% охватом данным исследованием пациентов в 2020 г., что позволило выявить дислипидемию у 94,8% пациентов. Это лишний раз подчеркивает крайне важную роль данного фактора риска в развитии ишемической болезни сердца.

При анализе применяемой к пациентам со STEMI стратегии лечения обнаружены следующие различия. Стало больше пациентов, поступивших в первые сутки ОИМ, им чаще выполнялось первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ); табл. 4.

Чаще коронароангиография (КАГ) заканчивалась ЧКВ в 2020 г. – это связано либо с более агрессивным ведением пациента, либо с более обоснованным отбором пациентов на КАГ.

Подвергнуты экстренной операции коронарного шунтирования 12 (1,2%) человек со STEMI в 2019 г. против 7 (1%) человек в 2020 г.

Одним из главных показателей эффективности проведенной терапии следует считать госпитальную леталь-

Таблица 3. Клинико-демографические показатели пациентов Регионального сосудистого центра г. Томска
Table 3. Clinical and demographic indicators of patients of the Tomsk Regional Vascular Center

Показатели	2019 г. (<i>n</i> =981)	2020 г. (<i>n</i> =728)	<i>p</i>
Средний возраст, лет (<i>M</i> ± <i>δ</i>)	64,8±12,5	64,9±12,5	0,86
Мужчины, <i>n</i> (%)	671 (68,4)	475 (65,2)	0,16
Гипертоническая болезнь, <i>n</i> (%)	950 (96,8)	703 (96,6)	0,81
Дислипидемия, <i>n</i> (%)	779 (79,4)	690 (94,8)	0,0000
Курение, <i>n</i> (%)	531 (54,1)	404 (55,5)	0,57
Ожирение, <i>n</i> (%)	331 (33,7)	252 (34,6)	0,68
Сахарный диабет/НТУ, <i>n</i> (%)	315 (32,1)	250 (34,3)	0,34
Повторный ИМ, <i>n</i> (%)	278 (28,3)	205 (28,2)	0,96
Передний ИМ, <i>n</i> (%)	488 (49,7)	373 (51,2)	0,54
Нижний ИМ, <i>n</i> (%)	394 (40,2)	283 (38,9)	0,59
Передне-задний ИМ, <i>n</i> (%)	96 (9,8)	72 (9,9)	0,95
Неуточненной локализации ИМ, <i>n</i> (%)	3 (0,3)	0 (0)	0,64
Количество пораженных артерий	2,2	2,1	0,88
Риск госпитальной летальности по шкале GRACE, % [<i>Me</i> (Q1; Q4)]	4 (2:8)	3 (2:8)	0,83

Примечание. НТУ – нарушение толерантности к углеводам, *M* – среднее арифметическое, *δ* – стандартное отклонение, *Me* – медиана, Q1 – первый квартиль, Q4 – четвертый квартиль.

ность. Статистической разницы не получено, однако летальность в группе пациентов без ЧКВ характеризовалась тенденцией к повышению в 2020 г. по сравнению с предыдущим годом (*p*=0,1). Мы полагаем, что это связано со значительным ростом пневмоний, которые являются относительным противопоказанием для проведения инвазивных процедур.

При анализе осложнений ОИМ и терапии, получаемой пациентами с ОИМ, обнаружено следующее. У пациентов со STEMI в 2020 г. чаще регистрировались отек легких, кардиогенный шок и рецидивирующее течение инфаркта миокарда (ИМ); табл. 5.

В 2019 г. рецидивы ИМ произошли у 31 (3,2%) пациента против 37 (5,1%) пациентов в 2020 г. (*p*=0,04). Летальность среди пациентов с рецидивом ИМ в 2019 г. составила 16 (51,6%) человек против 20 (54,1%) человек в 2020 г. (*p*=0,8). По частоте рецидивов получено статистически значимое отличие, однако это не сказалось на летальности.

Одно из объяснений состоит в том, что на фоне COVID-19 увеличивается тромбогенный фон, что и было реализовано. Кроме того, частично в генезе отека легких отмечались и пневмонии.

Предположительно в связи с большим числом рецидивов ИМ прасутрел, ингибиторы 2b3a-рецепторов и низкомолекулярные гепарины использовались чаще в 2020 г. Эти данные согласуются с результатами других исследователей [5].

Таблица 4. Реперфузионная стратегия в первые 24 ч от поступления пациентов**Table 4. Reperfusion strategy in the first 24 hours of treatment**

Показатели	2019 г.	2020 г.	<i>p</i>
Поступление в первые 24 ч, <i>n</i> (%)	734 (74,8)	588 (80,8)	0,003
Средний возраст, лет ($M \pm \delta$)	65 $\pm$ 12,3	64,4 $\pm$ 12,4	0,82
Тромболизис, <i>n</i> (%)	233 (31,7)	202 (34,4)	0,3
Первичное ЧКВ, <i>n</i> (%)	256 (34,9)	269 (45,7)	0,0001
Спасительное ЧКВ, <i>n</i> (%)	56 (7,6)	49 (8,3)	0,64
Отсроченное ЧКВ, <i>n</i> (%)	260 (35,4)	187 (31,8)	0,17
до 24 ч, <i>n</i> (%)	218 (83,8)	178 (95,2)	0,0002
Всего ЧКВ, <i>n</i> (%)	572 (77,9)	505 (85,9)	0,0002
Всего без ЧКВ, <i>n</i> (%)	162 (22,1)	83 (14,1)	0,0002
КАГ без ЧКВ, <i>n</i> (%)	113 (15,4)	68 (11,6)	0,046
Госпитальная летальность, <i>n</i> (%):			
в группе с ЧКВ	60 (8,2)	55 (9,4)	0,44
без ЧКВ	36 (6,3)	37 (7,3)	0,47
	24 (14,8)	18 (21,7)	0,1

Примечание. *M* – среднее арифметическое, δ – стандартное отклонение.

В 2020 г. у 30 человек со STEMI диагностирован COVID-19, из них 13 выписаны на амбулаторное лечение, а остальные 17 пациентов с пневмониями госпитализированы в COVID-госпиталь. Ни один пациент с COVID-19 не умер в нашем отделении.

Зафиксировано 2 пика пневмоний – это май и сентябрь–ноябрь 2020 г. (см. рис. 1). В нашей статье мы будем их называть весенним и осенним периодами.

В связи с этим принято решение сравнить весенние и осенние периоды 2019 и 2020 г.

В мае 2019 г. поступили 84 человека со STEMI, а в мае 2020 г. – всего 59 человек, в осенний период 2019 г. – 252 пациента, а в аналогичный период 2020 г. – лишь 191 пациент.

При анализе различных клинико-демографических показателей отмечено, что оба эти периода 2020 г. по сравнению с аналогичными периодами 2019 г. не различались, и только летальность имела четкую тенденцию к росту (рис. 2).

Так, в мае 2019 г. умерли 6 (7,1%) пациентов, а в аналогичный период 2020 г. – 10 (15,3%) пациентов ($p=0,1$).

В осенний период 2019 г. умерли 15 (5,9%) пациентов, а в аналогичный период 2020 г. – 19 (9,9%) пациентов ($p=0,1$).

Мы полагаем, что статистически значимая разница при анализе летальности во время пиков пандемии не была достигнута только из-за недостаточного объема выборки.

При анализе умерших в идентичные временные периоды выявлена разница только по 3 показателям: в осеннем периоде у пациентов, поступивших в год пандемии, была статистически значимо ниже фракция выброса левого желудочка – 39% против 45% ($p=0,08$), чаще встречался сахарный диабет 2-го типа – 16 (47%) больных против 2 (13%) больных ($p=0,03$), им чаще назначался клопидогрел – 16 (84%) больных против 5 (33%) больных ($p=0,0005$).

Что касается весеннего периода, то у умерших в 2020 г. чаще встречалась дислипидемия – 4 (57,4%) пациента против 3 (42,8) пациентов ($p=0,02$); им реже назначалась

Таблица 5. Осложнения ОИМ и терапия**Table 5. Complications after acute myocardial infarction and treatment**

Показатели, <i>n</i> (%)	2019 г. (<i>n</i> =981)	2020 г. (<i>n</i> =728)	<i>p</i>
Острая аневризма ЛЖ	114 (11,6)	89 (12,2)	0,7
Кардиогенный шок/отек легких	186 (19)	160 (22)	0,1
Кардиогенный шок	118 (12,0)	111 (15,2)	0,055
Отек легких	146 (14,9)	136 (18,7)	0,037
Психоз	61 (6,2)	38 (5,2)	0,38
Рецидив ИМ	31 (3,2)	37 (5,1)	0,048
Ацетилсалициловая кислота	942 (96,0)	694 (95,3)	0,48
Клопидогрел	427 (43,5)	304 (41,8)	0,48
Тикагрелор	474 (48,3)	328 (45,1)	0,19
Прасургел	74 (7,5)	89 (12,2)	0,0011
ДАТ	941 (95,9)	692 (95,1)	0,43
Ингибиторы 2b3a-рецепторов	137 (14,0)	127 (17,4)	0,055
НМГ	748 (76,2)	620 (85,2)	0,0000

Примечание. ЛЖ – левый желудочек, ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия, НМГ – низкомолекулярный гепарин.

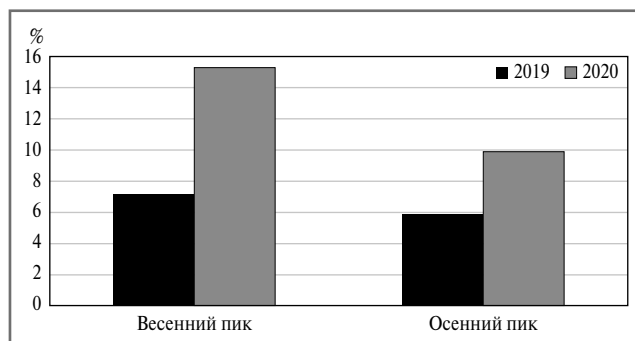
**Рис. 2. Тенденция к росту летальности пациентов со STEMI в Региональном сосудистом центре г. Томска в периоды пиков пандемии COVID-19.**

Fig. 2. The tendency to increase mortality of patients with STEMI (myocardial infarction with the rise of the ST segment) during the peak periods of the COVID-19 pandemic.

ацетилсалициловая кислота – 6 (66%) пациентов против 7 (100%) пациентов ($p=0,09$).

Заключение

Во время пандемии уменьшилось число пациентов со STEMI, госпитализированных в Региональный сосудистый центр г. Томска. У больных со STEMI в 2020 г. чаще регистрировались отек легких, кардиогенный шок и рецидивирующее течение ИМ.

В 2020 г. на 20% выросло число пациентов на ИВЛ и почти вдвое – с пневмониями, преимущественно внебольничными. В 2020 г. чаще выполнялась ВАБК, в 5 раз чаще развивался сепсис. В то же время у пациентов в 2020 г. реже развивались делирий, кровотечения в целом и кровотечения, требовавшие переливания эритроцитарной массы.

На первый взгляд пандемия не повлияла на летальность от ОИМ. Однако прослеживается тенденция к увеличению летальности, не связанной с ИМ, в так называемые пики пандемии в Российской Федерации.

Если принять во внимание, что терапия пациентов со STEMI в 2020 г. была сопряжена с увеличением частоты ЧКВ при более раннем поступлении в сравнении с 2019 г., т.е. было больше факторов, уменьшающих летальность, то отрицательным влиянием пандемии можно объяснить тот факт, что летальность осталась прежней.

Значительный рост нагрузки на медперсонал во время эпидемии уже стал предметом исследований [6], которые демонстрируют рост психологической напряженности, что опосредованно сказывается на качестве оказания помощи.

Кроме того, мы считаем, что есть некоторые скрытые механизмы влияния пиков развития пандемии на летальность, возможно, на более глобальном уровне, нежели сам факт развития ИМ.

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

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

Вклад авторов. А.Г. Сыркина – разработка концепции и дизайна рукописи, анализ и интерпретация данных, обос-

нование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, подготовка рукописи к печати, согласие быть ответственным за все аспекты работы; В.В. Рябов – разработка концепции и дизайна рукописи, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, подготовка рукописи к печати, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Authors' contribution. Anna G. Syrkina – development of the concept and design of the manuscript, analysis and interpretation of the data, substantiation of the manuscript, verification of critical intellectual content, approval of the manuscript for publication, preparation of the manuscript for printing, responsibility for all aspects of the work; Vyacheslav V. Ryabov – development of the concept and design of the manuscript, analysis and interpretation of the data, substantiation of the manuscript, verification of critical intellectual content, approval of the manuscript for publication, preparation of the manuscript for printing, responsibility for all aspects of the work.

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

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

Список сокращений

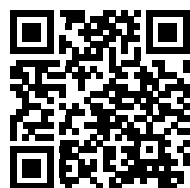
ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация
ИМ – инфаркт миокарда
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
КАГ – коронароангиография
ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром
СМП – скорая медицинская помощь
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
STEMI – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bellato V, Konishi T, Pellino G, et al. Impact of asymptomatic COVID-19 patients in global surgical practice during the COVID-19 pandemic. *Br J Surg.* 2020;107(10):e364-e5. DOI:10.1002/bjs.11800
2. Акшулаков С.К., Менлибаева К.К., Махамбетов Е.Т., и др. Пандемия COVID-19 в Казахстане и ее влияние на нейрохирургическую практику. *Нейрохирургия и неврология Казахстана.* 2020;3(60):11-20 [Akshulakov SK, Menlibaeva KK, Makhambetov ET, et al. The COVID-19 pandemic in Kazakhstan and its impact on neurosurgical practice. *Neurokhirurgiya i neurologiya Kazakhstana.* 2020;3(60):11-20 (in Russian)].
3. Рябов В.В., Демьянов С.В., Сыркина А.Г., и др. Качество оказания помощи пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Клиническая медицина.* 2018;96(6):506-11 [Ryabov VV, Demyanov SV, Syrkina AG, et al. Quality of care for patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Klinicheskaya meditsina.* 2018;96(6):506-11 (in Russian)]. DOI:10.18821/0023-2149-2018-96-6-506-511
4. Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Демьянов С.В. Портрет пациента с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST в реальной клинической практике. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(2):19-27 [Ryabov VV, Gombozhapova AE, Demyanov SV. Portrait of a patient with myocardial infarction without ST-segment elevation in real clinical practice. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(2):19-27 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4071
5. Choudry FA, Hamshere SM, Rathod KS, et al. High thrombus burden in patients with COVID-19 presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(10):1168-76. DOI:10.1016/j.jacc.2020.07.022
6. Джарбусынова Б.Б., Хасанова М.Х., Гумар А.Р., и др. Тревога и депрессия у врачей в период пандемии COVID-19. *Вестник Казахского Национального медицинского университета.* 2020;4:239-44 [Dzharbusynova BB, Khasanova MKh, Gumar AR, et al. Anxiety and depression among doctors during the COVID-19 pandemic. *Bulletin of the Kazakh National Medical University.* 2020;4:239-44 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.05.2021



OMNIDOCTOR.RU

Динамика структуры туберкулеза почек за 20 лет

Е.В. Кульчавеня^{✉1,2}, Д.П. Холтобин^{1,3}

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

³МЦ «Авиценна», Новосибирск, Россия

Аннотация

Введение. Туберкулез является серьезной медицинской и социальной проблемой, не теряющей своей значимости, несмотря на все достижения фармакологии и хирургии. Диагностика урогенитального туберкулеза (УГТ), как правило, запаздывает в силу низкой настороженности в отношении туберкулеза, отсутствия патогномоничных симптомов.

Цель. Определение изменения соотношения клинических форм туберкулеза почек с 1999 по 2020 г.

Материалы и методы. Было проведено ретроспективное когортное сравнительное неинтервенционное исследование структуры заболеваемости внелегочным туберкулезом (ВЛТ). Среди 13 852 больных ВЛТ, выявленных с 1999 по 2020 г., выделены пациенты с туберкулезом почек, а также проанализирована структура их клинических форм в 3 периодах: 1-й период – 1999–2004 гг. (1155 пациентов), 2-й – 2005–2014 гг. (2657 больных) и 3-й – 2015–2020 гг. (671 больной). Также изучена клиническая картина нефротуберкулеза у 88 пациентов.

Результаты. За 20 лет анализируемого периода число больных УГТ уменьшилось на 80,6%; за год пандемии этот показатель сократился еще на 1/3. В 1-м периоде преобладали распространенные и осложненные формы нефротуберкулеза [922 (79,8%) пациента], в то время как так называемые малые формы диагностированы у 233 (20,2%) больных. Во 2-м периоде ситуация была статистически значимо более благоприятной: доля распространенных и осложненных форм туберкулеза почек уменьшилась до 43,8% (1124 пациента), «малые формы» диагностировали у 1443 (56,2%) больных. В 3-м периоде распространенные и осложненные формы нефротуберкулеза диагностированы у 531 (77,6%) пациента, а доля «малых форм» по сравнению с предыдущим периодом уменьшилась вдвое, до 22,4%. Анализ клинической картины туберкулеза почек в зависимости от распространенности процесса показал, что возможно бессимптомное течение и с разной частотой присутствуют боль, дизурия, интоксикация и почечная колика, причем клиническая картина туберкулеза паренхимы почек значительно отличается от клинической картины туберкулезного папиллита, кавернозного нефротуберкулеза и сводной симптоматики, присущей туберкулезу почек в целом.

Заключение. В настоящее время полностью отсутствует активное выявление УГТ. Выявление происходит в связи с обращаемостью, это больные с длительным анамнезом, после получения многократных курсов антибактериального лечения, преимущественно через патоморфологическое исследование операционного материала. Таким образом, резкое снижение доли больных УГТ отнюдь не означает исчезновение туберкулеза этой локализации, а лишь констатирует трагичные дефекты несвоевременной диагностики и низкую настороженность врачей общей лечебной сети в отношении УГТ.

Ключевые слова: туберкулез почек, нефротуберкулез, урогенитальный туберкулез, клиническая картина, мочеполювой туберкулез, диагностика

Для цитирования: Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П. Динамика структуры туберкулеза почек за 20 лет. Терапевтический архив. 2022;94(11):1239–1245. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201930

© ООО «КОНСУЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Введение

Туберкулез является серьезной медицинской и социальной проблемой, не теряющей своей значимости, несмотря на все достижения фармакологии и хирургии. Это заболевание является одной из основных причин смерти от одного возбудителя и обладает «летальным синергизмом» при коинфекции SARS-CoV-2 [1–3]. Туберкулез оказывает выраженное негативное влияние на демографические показатели, нарушая репродуктивные функции как мужчин, так и женщин [4–6].

Туберкулез может развиваться в любом возрасте и поразить любую часть человеческого тела [7]. От 15 до 40% из 10 млн новых пациентов в мире ежегодно заболевают внелегочным туберкулезом (ВЛТ) [1, 2]. Наиболее часто среди внелегочных локализаций диагностируют туберкулез лимфатических узлов, плевры, костей, мозговых оболочек и мочеполювой системы [8–11]. В начале века в структуре заболеваемости изолированными формами ВЛТ 40–56% приходилось на урогенитальный туберкулез (УГТ), однако с 2008 г. на лидирующие позиции вышел туберкулез костей и суставов [7], хотя в некоторых регионах УГТ по-прежнему является наиболее частым очагом ВЛТ и составляет 14–41% всех локализаций [8, 12–15].

Диагностика УГТ, как правило, запаздывает, что может вести к фатальным последствиям. Одни из основных причин – низкая настороженность в отношении туберкулеза, неумение распознать его среди других урологических заболеваний, под которые УГТ удачно маскируется [14–23].

Практически все авторы подчеркивают трудности, с которыми они сталкивались при подтверждении диагноза УГТ [9, 12, 24]. В отличие от туберкулеза легких на ранних стадиях УГТ невозможно определить методами лучевой диагностики [24–26]. При УГТ наиболее информативны рентгенологические методы исследования (компьютерная томография, экскреторная урография, антеградная или ретроградная пиелография), но диагностическую значимость эти методы имеют только при обширном деструктивном процессе, т.е. никак не могут рассматриваться как метод раннего выявления больных туберкулезом почек [26]. Ультразвуковое исследование дает еще меньше информации, особенно на ранних стадиях [25].

Долгое время патогномоничным симптомом считалась так называемая «стерильная пиурия» – обнаружение повышенного числа лейкоцитов в моче в отсутствие роста неспецифической микрофлоры, но научные достижения последних лет убедительно доказали, что моча нестерильна

Информация об авторах / Information about the authors

✉Кульчавеня Екатерина Валерьевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр., рук. отд. урологии ФГБУ ННИИТ; проф. каф. туберкулеза ФГБОУ ВО НГМУ. Тел.: +7(383)203-79-89; e-mail: urotub@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8062-7775

Холтобин Денис Петрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ ННИИТ; рук. урологической клиники МЦ «Авиценна». ORCID: 0000-0001-6645-6455

✉Ekaterina V. Kulchavenya. E-mail: urotub@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8062-7775

Denis P. Kholto bin. ORCID: 0000-0001-6645-6455

Dynamics of the structure of renal tuberculosis over 20 years

Ekaterina V. Kulchavenya^{✉1,2}, Denis P. Kholtochin^{1,3}

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

³Medical Center "Avicenna", Novosibirsk, Russia

Abstract

Background. Tuberculosis is a serious medical and social problem that does not lose its importance, despite all the advances in pharmacology and surgery. Diagnosis of urogenital tuberculosis (UGTB), as a rule, is delayed due to low index of suspicion to tuberculosis and the absence of pathognomonic symptoms.

Aim. Determining the change in the ratio of clinical forms of renal tuberculosis from 1999 to 2020.

Materials and methods. A retrospective cohort comparative non-interventional study on the spectrum of the incidence of extrapulmonary tuberculosis (EPTB) was carried out. Among all 13852 extrapulmonary tuberculosis patients which were diagnosed from 1999 to 2020, patients with renal tuberculosis were selected, and the spectrum of their clinical forms in three periods was analyzed: 1st period 1999–2004 (1155 patients), second period 2005–2014 (2657 patients), and the third period 2015–2020 (671 patients). The clinical features of nephrotuberculosis in 88 patients was also estimated.

Results. Over the 20 years of the analyzed period, the number of patients with UGTB decreased by 80.6%; for the year of the COVID-19 pandemic, this figure fell by another third. In the first period, destructive complicated forms of nephrotuberculosis prevailed (922 patients – 79.8%), while the so-called "minor forms" were diagnosed in 233 patients (20.2%). In the second period, the situation was statistically significantly more favorable: the proportion of destructive and complicated forms of renal tuberculosis decreased to 43.8% (1124 patients), "small forms" were diagnosed in 1443 patients (56.2%). In the third period, destructive and complicated forms of nephrotuberculosis were diagnosed in 531 patients (77.6%), and the proportion of "small forms" in comparison with the previous period decreased by half, to 22.4%. Analysis of the clinical features of renal tuberculosis, depending on the prevalence of the destruction, showed that an asymptomatic course is possible, and pain, dysuria, intoxication and renal colic are present with different frequencies, and the clinical picture of tuberculosis of the renal parenchyma differs significantly from the clinical picture of tuberculous papillitis, cavernous nephrotuberculosis and symptoms of renal tuberculosis as whole.

Conclusion. Currently, there is no screening on urogenital tuberculosis at all. Patients are diagnosed by referral, with a long history, after receiving multiple courses of antibacterial treatment; mainly through the pathomorphological examination of the operating material. Thus, a sharp decrease in the proportion of UGTB patients does not mean the disappearance of tuberculosis of this localization, but only states the tragic defects in timely diagnosis and low index of suspicion of medical doctors in relation to UGTB.

Key words: renal tuberculosis, nephrotuberculosis, urogenital tuberculosis, clinical picture, genitourinary tuberculosis, diagnosis

For citation: Kulchavenya EV, Kholtochin DP. Dynamics of the structure of renal tuberculosis over 20 years. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(11):1239–1245. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201930

в принципе [27]. Выделение *M. tuberculosis* с мочой при УГТ скудное, непостоянное и поэтому трудно уловимое, в том числе методами современной молекулярно-генетической диагностики [28–32]. Врачи общей практики, нефрологи, урологи и врачи других специальностей имеют низкую настороженность в отношении ВЛТ даже в эпидемически неблагополучных регионах [7, 18].

Роль ВЛТ недооценена как медициной и официальной статистикой, так и населением. УГТ продолжает сеять хаос во многих развивающихся странах, несмотря на введение эффективных противотуберкулезных схем [7, 33]. Низкий уровень настороженности в отношении внегочных локализаций туберкулеза и недостаточный уровень знаний приводят к поздней диагностике, когда терапевтические возможности исчерпаны и хирургическое вмешательство неизбежно [12]. Неэффективность антибактериальной терапии урогенитальных инфекций объясняют резистентностью патогена, в то время как это может иметь место туберкулез мочеполовой системы, протекающий под маской неспецифических заболеваний [17–20].

Материалы и методы

С целью определения изменения соотношения клинических форм туберкулеза почек проведено ретроспективное когортное сравнительное неинтервенционное исследование структуры заболеваемости ВЛТ в Сибирском федеральном округе (СФО) и Дальневосточном федеральном округе (ДФО), являющихся самыми эпидемически неблагополучными по туберкулезу в Российской Федерации. Период исследования охватывал 1999–2020 гг. Изучены статистические отчеты (форма №8) субъектов РФ, входящих в зону курации ФГБУ ННИИТ по заболеваемости

внегочными формами туберкулеза, с 1999 по 2020 гг., а также данные расширенных опросников, составленных специально для выполнения настоящего исследования, всего включены данные 13 852 пациентов. В соответствии с указанием Росздрава РФ от 07.10.2003 №1214-У/85 «Об оказании организационно-методической помощи субъектам Российской Федерации по вопросам предупреждения туберкулеза» в зону курации ФГБУ ННИИТ входят СФО и ДФО. Зона курации охватывает республики Алтай, Бурятия, Тыва, Хакасия, Саха, Алтайский, Забайкальский, Красноярский, Камчатский, Приморский и Хабаровский края, Иркутскую, Кемеровскую, Новосибирскую, Омскую, Томскую, Амурскую, Магаданскую, Сахалинскую области, а также Еврейскую автономную область и Чукотский автономный округ, всего 21 регион.

Среди 13 852 больных ВЛТ были выделены пациенты с туберкулезом почек, проанализирована структура их клинических форм в 3 периодах: 1-й период – 1999–2004 гг. (1155 пациентов), 2-й период – 2005–2014 гг. (2657 больных) и 3-й период – 2015–2020 гг. (671 больной). Также изучена клиническая картина нефротуберкулеза у 88 пациентов.

Статистическая обработка результатов проведена на персональном компьютере с помощью пакетов статистических программ Microsoft Excel 2007, Statistica for Windows 6.0 и Biostat 2009. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

За 20 лет анализируемого периода число больных изолированным УГТ неуклонно сокращалось. Хотим подчеркнуть – речь идет только об изолированных формах, поскольку случай одновременного поражения туберкулезом легких и

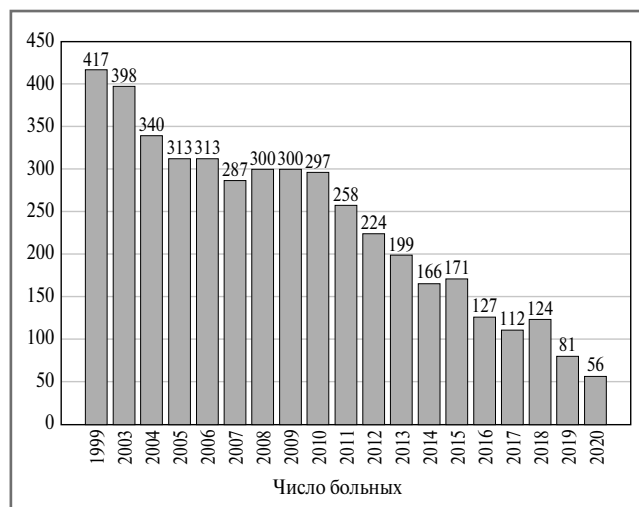


Рис. 1. Число выявленных больных мочеполовым туберкулезом в динамике.

Fig. 1. The number of patients with urinary tuberculosis in dynamics.

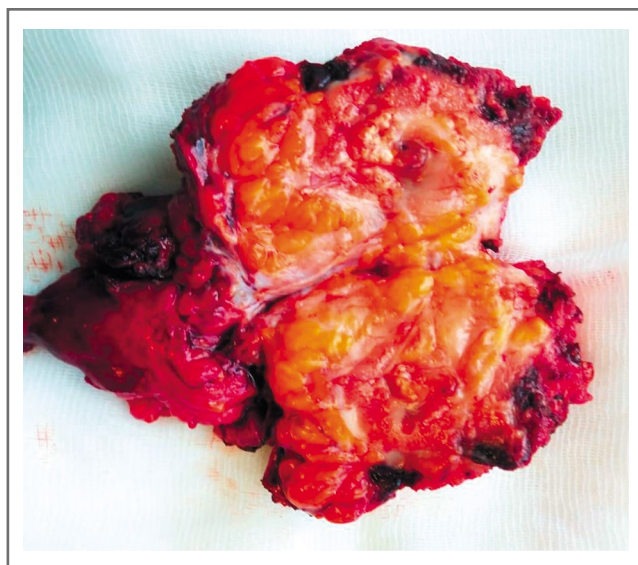


Рис. 2. Поликавернозный нефротуберкулез с выраженной фиброзной трансформацией.

Fig. 2. Polycavernous nephrotuberculosis with pronounced fibrous transformation.

органов мочеполовой системы учитывается как случай туберкулеза органов дыхания, и УГТ теряется в официальной статистике. Динамика выявления УГТ представлена на **рис. 1**. За 20 лет число больных уменьшилось на 80,6%, за год пандемии этот показатель сократился еще на 1/3.

Пятикратное уменьшение доли больных УГТ мы объясняем следующими соображениями. УГТ не имеет патогномичных симптомов, совершенно справедливо В.Д. Грунд [17] назвал туберкулез мочеполовой системы «великим мистификатором». Больных УГТ, протекающим под маской неспецифических урогенитальных инфекций, длительное время лечат фторхинолонами, амикацином, Амоксиклавом, карбапенемами, обладающими противотуберкулезной активностью. Последующее развитие сценария возможно тремя путями.

Первый вариант

Часть больных выздоравливают, поскольку туберкулез вообще склонен к самоизлечению при адекватном врожденном и приобретенном иммунитете пациентов, к тому же длительное время принимавших антибиотики, обладающие противотуберкулезным действием.

Второй вариант

У части пациентов с преобладанием продуктивного типа воспаления заболевание приобретает торпидное течение с частыми рецидивами, может приводить к осложнениям и завершаться сморщиванием почки, развитием хронической почечной недостаточности, появлением свищей. Этих пациентов лечат как больных «упорным пиелонефритом/циститом непрерывно-рецидивирующего типа, резистентным к стандартной терапии» или выполняют им неадекватные оперативные пособия. Наглядно такой вариант демонстрирует клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациентка О., 40 лет, госпитализирована в октябре 2019 г. с жалобами на наличие свища в поясничной области справа после перенесенных операций.

Около 10 лет назад появились боль в поясничной области справа, пиурия, повышенная скорость оседания эритроцитов. Установлен диагноз хронического пиелонефрита, назначена антибактериальная терапия фторхинолонами. Эффект от медикаментозной терапии был незначительным, в связи с чем неоднократно меняли антибиотики. Через 5 лет, не видя результата от лечения, пациентка перестала обращаться к врачам, лечилась народными методами. В 2016 г. состояние ухудшилось, появились дискомфорт в поясничной области справа, чувство инородного тела в правой подреберной области. В анализах сохранялись пиурия, бактериурия (рост *E. coli* в титре 10^4 КОЕ/мл с множественной лекарственной устойчивостью), лейкоцитоз $8,6 \times 10^6$, умеренная анемия, скорость оседания эритроцитов 32 мм/ч. Больной выполнили ультразвуковое исследование почек, радиоизотопную нефросцинтиграфию, мультиспиральную компьютерную томографию почек. Лучевые методы диагностики выявили нефункционирующую правую почку, в связи с чем в ноябре 2018 г. предпринята попытка нефрэктомии. Однако из-за выраженного склерозирующего паранефрита почку удалить не удалось. В послеоперационном периоде образовался свищ в поясничной области. В январе 2019 г. выполнены резекция околопочечных рубцов, иссечение свища, но из-за сформировавшихся фиброзных изменений паранефрия нефрэктомия оказалась технически невыполнима. В марте 2019 г. вновь образовался свищ в области кожного рубца. Только теперь был заподозрен туберкулез, и пациентку направили в противотуберкулезный диспансер. Была выявлена *M. tuberculosis* в соскобе из свища, установлен диагноз: поликавернозный туберкулез правой почки с исходом во вторично-сморщенную почку, отсутствие функции правой почки, туберкулезный паранефрит, свищ поясничной области. Анализ на микобактерии туберкулеза положительный, назначена стандартная противотуберкулезная полихимиотерапия.

По завершении интенсивной фазы терапии вернулись к вопросу о выполнении хирургического пособия. В ноябре 2019 г. выполнена нефрэктомия справа лапароскопически. В ходе операции в брюшной полости обнаружен умеренный спаечный процесс. Течение послеоперационного периода гладкое. Макропрепарат представлен на **рис. 2**.



Рис. 3. Поликавернозный нефротуберкулез с обильным казеозным содержимым каверн, туберкулез мочевого пузыря 4-й стадии с формированием микрокист.

Fig. 3. Polycavernous nephrotuberculosis with abundant caseous cavernous contents, stage 4 bladder tuberculosis with microcystic formation.

Данное клиническое наблюдение иллюстрирует результат длительного лечения «хронического пиелонефрита», под маской которого протекал туберкулез почки. Повторные многократные курсы терапии с применением антибиотиков, обладающих антитуберкулезным действием, отсутствие должного обследования привели к вторичному сморщиванию почки и утрате органа.

Третий вариант

Еще у одной части больных заболевание протекает с преобладанием экссудативного типа воспаления. УГТ прогрессирует, осложняется туберкулезом мочевыводящих путей, гидронефрозом/пионефрозом, абсцедированием, сморщиванием мочевого пузыря. Заболевание приобретает угрожающий жизни характер, и пациента экстренно/срочно оперируют в урологическом стационаре общего профиля – разумеется, без неoadъювантной противотуберкулезной полихимиотерапии. На **рис. 3 и 4** показаны примеры такого течения распространенного нефротуберкулеза.

Мы сравнили структуру нефротуберкулеза в 3 периодах: 1-й период – 1999–2004 гг. (1155 пациентов), 2-й – 2005–2014 гг. (2657 больных) и 3-й – 2015–2020 гг. (671 больной). Оказалось, что в 1-м периоде преобладали распространенные и осложненные формы нефротуберкулеза [922 (79,8%) пациента], в то время как так называемые малые формы, первые 2 стадии нефротуберкулеза – туберкулез паренхимы почек и папиллит, были диагностированы у 233 (20,2%) больных. Во 2-м периоде ситуация была статистически значимо более благоприятной: доля распространенных и осложненных форм туберкулеза почек уменьшилась до 43,8% (1124 пациента), «малые формы» диагностировали у 1443 (56,2%) больных. В 3-м периоде, на современном этапе, ситуация вернулась к таковой в конце прошлого – начале нынешнего века: распространенные и осложненные формы нефротуберкулеза диагностированы у 531 (77,6%) пациента, а доля «малых форм» по сравнению с предыдущим периодом уменьшилась вдвое, до 22,4%. Наглядно динамика структуры туберкулеза почек представлена на **рис. 5**.



Рис. 4. Поликавернозный нефротуберкулез – множественные полости с казеозным содержимым.

Fig. 4. Polycavernous nephrotuberculosis – multiple cavities with caseous contents.

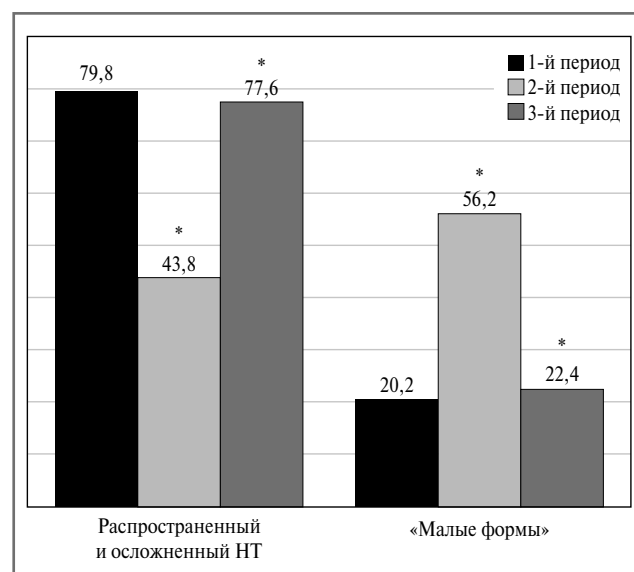


Рис. 5. Динамика структуры туберкулеза почек.

Примечание. НТ – нефротуберкулез; *различие статистически значимо между периодами.

Fig. 5. Dynamics of the structure of renal tuberculosis.

Знание структуры клинических форм туберкулеза почек необходимо, поскольку клинические картины отличаются, что демонстрирует **рис. 6**.

Все пациенты с туберкулезом паренхимы почек выявлены при обследовании туберкулезных контактов, жалоб со стороны мочеполовой системы не предъявляли, т.е. течение заболевания у них было бессимптомным. Семнадцатилетняя девушка страдала на протяжении 4 лет хроническим пиелонефритом (отмечены изменения в анализах мочи, боль в области почки). Поскольку данная категория больных считается группой риска, ей в плановом порядке

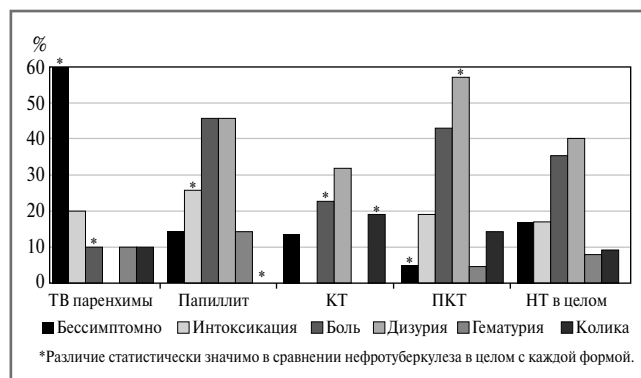


Рис. 6. Спектр жалоб у больных изолированным туберкулезом почек, n=88.

Примечание. ТБ паренхимы – туберкулез паренхимы почек, КТ – кавернозный туберкулез почек, ПКТ – поликавернозный туберкулез почек, НТ – нефротуберкулез.

Fig. 6. Spectrum of complaints in patients with isolated renal tuberculosis, n=88.

было проведено бактериологическое исследование мочи, выявившее микобактериурию.

Больные туберкулезным папиллитом отмечали боль в поясничной области – 16 (45,7%) человек, с такой же частотой встречались жалобы на учащенное болезненное мочеиспускание. Симптомы интоксикации (субфебрилитет, слабость, общее недомогание) отмечались у 9 (25,7%) пациентов, макрогематурия – у 5 (14,3%) больных. Бессимптомное течение заболевания зарегистрировано в 5 случаях. Почти у всех больных зафиксировано 2 симптома и более. Бактериологическая верификация получена лишь у 7 (20%) больных. У остальных 28 пациентов диагноз основывался на результатах оценки эпидемического анамнеза, клинических данных, неэффективности предшествующего неспецифического лечения, провокационных проб и терапии *ex juvantibus*.

Бессимптомное течение при кавернозном туберкулезе почек выявлено всего у 3 (13,6%) человек. Поводом для углубленного обследования послужили изменения в анализах мочи, проведенных по какому-либо другому поводу. Почечная колика была у 4 (18,2%) больных, дизурия – у 7 (31,8%), и 15 (68,2%) пациентов отмечали боль в поясничной области. Микобактериурия при кавернозном нефротуберкулезе выявлена всего у 4 (18,2%) больных, диагноз преимущественно был верифицирован патоморфологически или рентгенологически.

Наиболее характерным симптомом у больных поликавернозным нефротуберкулезом была дизурия – у 12 (57,1%) больных, боль в поясничной области присутствовала у 9 (42,9%) больных, почечная колика отмечена у 3 (14,3%), макрогематурия – у 1 (4,8%). У 1 больного туберкулезом легких поражение почек никак себя не проявляло и было выявлено в процессе наблюдения и лечения основного заболевания случайно, методом ультразвуковой диагностики. Симптомы интоксикации встречались в 19,0% случаев (4 больных), микобактериурия обнаружена у 7 (33,3%) пациентов.

Анализ клинической симптоматики свидетельствует, что ведущими жалобами при нефротуберкулезе являются боль в области почек и нарушение мочеиспускания. Однако даже распространенный деструктивный процесс может никак не проявляться; напротив, минимальная форма заболевания – туберкулез паренхимы почек – у ряда боль-

ных являлся причиной обращения к врачу. Не установлено ни одной специфичной для нефротуберкулеза жалобы, все выявленные симптомы могут наблюдаться при многих других урологических заболеваниях.

Таким образом, клиническая картина туберкулеза паренхимы почек значительно отличается от клинической картины туберкулезного папиллита, кавернозного нефротуберкулеза и сводной симптоматики, присущей туберкулезу почек в целом. Такая широта проявления привносит дополнительные трудности в своевременную диагностику этого заболевания.

Обсуждение

Туберкулез почек часто упускают из виду в связи с отсутствием ярких специфических симптомов, тенденцией «прятаться» под маской других заболеваний [34, 35]. Бактериологическая верификация туберкулеза почек сложна, несмотря на все достижения молекулярной биологии, в известной степени потому, что мысль о туберкулезе приходит, когда пациент получил уже целый ряд антибактериальных препаратов, в том числе ингибирующих (но до конца не убивающих в связи с краткостью курса) *M. tuberculosis* [36]. В последние 50 лет в лечении больных поверхностным раком мочевого пузыря с успехом применяют внутрипузырные инстилляции противотуберкулезной вакцины БЦЖ. Метод эффективный, но чреват развитием туберкулеза, в первую очередь мочеполовых органов, поскольку БЦЖ – вакцина живая, хоть и ослабленная [37]. С ростом числа онкологических больных этот вариант тоже не следует упускать из внимания. Все чаще в последнее время диагностируют туберкулез пересаженной почки и у пациентов в терминальной стадии почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе. Ведение таких больных требует особого подхода к диагностике и лечению [38, 39]. Вместе с тем своевременно диагностированный туберкулез, на ранних стадиях развития заболевания, до формирования осложнений, позволяет вылечить пациента без каких-либо серьезных последствий [1, 2, 7, 24].

Заключение

В настоящее время полностью отсутствует активное выявление УГТ, в 3-м периоде туберкулез паренхимы почек диагностирован в единичных случаях. Выявление пациентов происходит по обращаемости, имеющих длительный анамнез, после получения многократных курсов антибактериального лечения. Выявляют пациентов преимущественно путем патоморфологического исследования операционного материала. Таким образом, резкое снижение доли больных УГТ отнюдь не означает исчезновение туберкулеза этой локализации, а лишь констатирует трагичные последствия несвоевременной диагностики и низкую настороженность врачей общей лечебной сети в отношении УГТ.

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

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

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

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

Список сокращений

СФО – Сибирский федеральный округ
ДФО – Дальневосточный федеральный округ

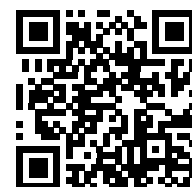
УГТ – урогенитальный туберкулез
ВЛТ – внелегочный туберкулез

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. Global Tuberculosis Report. Executive Summary; 2019. Available at: https://www.who.int/tb/publications/global_report/GraphicExecutiveSummary.pdf?ua=1. Accessed: 18.11.2022.
- World Health Organization. TB disease burden. In: Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization, 2018.
- Sy KTL, Haw NJL, Uy J. Previous and active tuberculosis increases risk of death and prolongs recovery in patients with COVID-19. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52(12):902-7. DOI:10.1080/23744235.2020.1806353
- Осадчий А.В., Кульчавеня Е.В., Рейхруд Т.А., и др. Социально-демографическая характеристика больных туберкулезом легких и внелегочных локализаций. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;2:46-8 [Osadchiy AV, Kulchavenya EV, Reykhud TA, et al. Socio-demographic characteristics of patients with pulmonary tuberculosis and extrapulmonary localizations. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;2:46-8 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2015-0-2-46-49
- Щербань М.Н., Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В. Диагностика, предупреждение и лечение нарушений репродуктивной функции у мужчин, больных туберкулезом легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2010;87(10):31-6 [Shcherban MN, Kulchavenya EV, Brizhatyuk EV. Diagnostics, prevention and treatment of reproductive disorders in men with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2010;87(10):31-6 (in Russian)].
- Benbella A, Aboulmakarim S, Hardizi H, et al. Infertility in the Moroccan population: major risk factors encountered in the reproductive health centre in Rabat. *Pan Afr Med J*. 2018;30:195. DOI:10.11604/pamj.2018.30.195.13849
- Кульчавеня Е.В., Жукова И.И. Внелегочный туберкулез – вопросов больше, чем ответов. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(2):59-63 [Kulchavenya EV, Zhukova II. Extrapulmonary tuberculosis – there are more questions than answers. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(2):59-63 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2017-95-2-59-63
- Arnedo-Pena A, Romeu-Garcia MA, Meseguer-Ferrer N, et al. Pulmonary Versus Extrapulmonary Tuberculosis Associated Factors: A Case-Case Study. *Microbiol Insights*. 2019;12:1178636119840362. DOI:10.1177/1178636119840362
- Ahasan HA, Bala CS. Hurdles in management of extrapulmonary tuberculosis. *J Bangladesh Coll Phys Surg*. 2016;34(4):182-3. DOI:10.3329/jbcp.v34i4.32406
- Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet*. 2019;393(10181):1642-56. DOI:10.1016/S0140-6736(19)30308-3
- Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В., Хомяков В.Т. Туберкулез экстра-торакальных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2005;6(82):23-6 [Kulchavenya EV, Brizhatyuk EV, Khomyakov VT. Tuberculosis of extrathoracic localizations in Siberia and the Far East. *Problems of Tuberculosis and Lung Disease*. 2005;6(82):23-6 (in Russian)].
- Figueiredo AA, Lucon AM, Srougi M. Urogenital Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017;5(1). DOI:10.1128/microbiolspec
- Gilpin C, Korobitsyn A, Migliori GB, et al. The World Health Organization standards for tuberculosis care and management. *Eur Respir J*. 2018;51(3):1800098. DOI:10.1183/13993003.00098-2018
- Hsieh HC, Lu PL, Chen YH, et al. Urogenital tuberculosis in a medical center in southern Taiwan: An eleven-year experience. *J Microbiol Immunol Infect*. 2006;39:408-13.
- Huang TY, Hung CH, Hsu WH, et al. Genitourinary tuberculosis in Taiwan: a 15-year experience at a teaching hospital. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(2):312-9. DOI:10.1016/j.jmii.2018.10.007
- Шевченко С.Ю., Кульчавеня Е.В. Есть ли скрининг для моче-полового туберкулеза? *Урология*. 2017;6:15-7 [Shevchenko SYu, Kulchavenya EV. Is there a screening for genitourinary tuberculosis? *Urologia*. 2017;6:15-7 (in Russian)].
- Грунд В.Д. Ошибки в диагностике и лечении туберкулеза моче-половой системы. М.: Медицина, 1975 [Grund VD. Oshibki v diagnostike i lechenii tuberkuleza mocheполовой sistemy. Moscow: Meditsina, 1975 (in Russian)].
- Шевченко С.Ю., Кульчавеня Е.В. Информативность пробы с диаскинтестом в скрининге моче-полового туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(8):49-51 [Shevchenko SYu, Kulchavenya EV. Informativeness of the test with diaskintest in the screening of urogenital tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(8):49-51 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2017-95-8-49-51
- Bedi N, Rahimi MNC, Menzies S, Kalsi J. Atypical testicular pain. *BMJ Case Rep*. 2019;12(2):e226697. DOI:10.1136/bcr-2018-226697
- Kulchavenya E, Kholobin D. Diseases masking and delaying the diagnosis of urogenital tuberculosis. *Ther Adv Urol*. 2015;7:331-8. DOI:10.1177/1756287215592604
- Banerji JS. Primary tuberculosis of the glans penis in an immunocompetent male. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):509. DOI:10.1016/S1473-3099(19)30753-4
- Benbella A, Aboulmakarim S, Hardizi H, et al. Infertility in the Moroccan population: an etiological study in the reproductive health centre in Rabat. *Pan Afr Med J*. 2018;30(6):204. DOI:10.11604/pamj.2018.30.204.13498
- Khanna A, Agrawal A. Markers of genital tuberculosis in infertility. *Singapore Med J*. 2011;52:864-7.
- Kulchavenya E, Naber K, Bjerkklund Johansen TE. Urogenital tuberculosis: Classification, diagnosis, and treatment. *Eur Urol Suppl*. 2016;15(4):112-21. DOI: 10.1016/j.eursup.2016.04.001
- Gambhir S, Ravina M, Rangan K, et al; International Atomic Energy Agency Extra-pulmonary TB Consortium. Imaging in extrapulmonary tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2017;56:237-47. DOI:10.1016/j.ijid.2016.11.003
- Gaudiano C, Tadolini M, Busato F, et al. Multidetector CT urography in urogenital tuberculosis: use of reformatted images for the assessment of the radiological findings. A pictorial essay. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42(9):2314-24. DOI:10.1007/s00261-017-1129-0

27. Коган М.И., Набока Ю.Л., Ибишев Х.С., Гудима И.А. Нестерильность мочи здорового человека – новая парадигма в медицине. *Урология*. 2014;5:48-52 [Kogan MI, Naboka YuL, Ibishev HS, Gudima IA. Non-sterility of the urine of a healthy person is a new paradigm in medicine. *Urologiya*. 2014;5:48-52 (in Russian)].
28. Gutierrez C. Benefits and challenges of molecular diagnostics for childhood tuberculosis. *Int J Mycobacteriol*. 2016;5 Suppl. 1:S4-S5. DOI:10.1016/j.ijmyco.2016.08.011
29. Chen Y, Wu P, Fu L, et al. Multicentre evaluation of Xpert MTB/RIF assay in detecting urinary tract tuberculosis with urine samples. *Sci Rep*. 2019;9(1):11053. DOI:10.1038/s41598-019-47358-3
30. Decroo T, Henríquez-Trujillo AR, De Weggheleire A, Lynen L. Rational use of Xpert testing in patients with presumptive TB: Clinicians should be encouraged to use the test-treat threshold. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):674. DOI:10.1186/s12879-017-2798-6
31. Atherton RR, Cresswell FV, Ellis J, et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis in urine by Xpert MTB/RIF Ultra: A useful adjunctive diagnostic tool in HIV-associated tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2018;75:92-4. DOI:10.1016/j.ijid.2018.07.007
32. Broger T, Nicol MP, Székely R, et al. Diagnostic accuracy of a novel tuberculosis point-of-care urine lipoarabinomannan assay for people living with HIV: A meta-analysis of individual in- and outpatient data. *PLoS Med*. 2020;17(5):e1003113. DOI:10.1371/journal.pmed.1003113
33. Shekar PA, Kumar PS. Microbiological diagnosis in urogenital tuberculosis: the Holy Grail still Eludes. *World J Urol*. 2021;39(9):3693-4. DOI:10.1007/s00345-020-03293-x
34. Supriyadi R, Darmawan G, Pranggono EH. Renal tuberculosis: The Masquerader. *Acta Med Indones*. 2019;51(4):353-5.
35. Rodriguez-Takeuchi SY, Renjifo ME, Medina FJ. Extrapulmonary tuberculosis: pathophysiology and imaging findings. *Radiographics*. 2019;39(7):2023-37. DOI:10.1148/rg.2019190109
36. Muneer A, Macrae B, Krishnamoorthy S, Zumla A. Urogenital tuberculosis – epidemiology, pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Urol*. 2019;16(10):573-98. DOI:10.1038/s41585-019-0228-9
37. Mosina N, Kayukov I. Renal tuberculosis following BCG therapy for bladder cancer. *QJM*. 2020;113(3):230-1. DOI:10.1093/qjmed/hcz262
38. Eswarappa M, HJ GD, John MM, et al. Tuberculosis in renal transplant recipients: Our decade long experience with an opportunistic invader. *Indian J Tuberc*. 2020;67(1):73-8. DOI:10.1016/j.ijtb.2019.05.001
39. Almeida APF, Silva DFD, Petrucci KCS, et al. Urogenital tuberculosis in a patient with end-stage renal disease. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:e20190284. DOI:10.1590/0037-8682-0284-2019

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.08.2021



OMNIDOCOR.RU

Предикторы тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19): дизайн исследования

Т.А. Мищенко¹, П.А. Ермакова^{✉1}, А.А. Ермакова¹, Л.А. Целлер², Ю.А. Рогожкина¹, М.И. Вертелецкая³, О.А. Буракевич³, З.З. Кардашина³

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия;

²ГАУЗ ТО «Городская поликлиника №6», Тюмень, Россия;

³Региональный учебно-методический центр ГАУ ТО «МИАЦ», Тюмень, Россия

Аннотация

Цель. Определить предикторы тяжелого течения новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 120 клинических историй болезни пациентов, госпитализированных в стационары г. Тюмени с подтвержденным диагнозом COVID-19 в течение одного года (01.08.2020–01.08.2021). Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – с благоприятным исходом ($n=96$), 2-я – с неблагоприятным (летальным) исходом ($n=24$). Для более полного анализа использованы шкалы оценки клинического состояния пациентов (ШОКС-КОВИД), оценки тяжести (NEWS2). Обработка информации проведена в программе IBM.SPSS.Statistics-19 (США).

Результаты. Установлено, что медиана возраста пациентов 1-й группы значимо ниже (58 лет), чем пациентов 2-й группы (69 лет; $p=0,029$). Определенный набор лабораторных показателей для пациентов 2-й группы существенно отклонялся от референсных значений (С-реактивный белок – СРБ 7,6 [4,7; 15,2] мг/дл, D-димер – 1,89 [1,36; 5,3] нг/мл, ферритин – 605 [446,7; 792] нг/мл). При анализе в группах с учетом основных маркеров тяжести заболевания с применением шкалы ШОКС-КОВИД по В.Ю. Марееву для 1-й группы сумма баллов по набору параметров составила 6 [2; 7], что соответствует средней степени тяжести коронавирусной инфекции, для 2-й группы – 13 [9; 16] – тяжелое течение. Для пациентов 2-й группы выявлено значимое повышение показателей неблагоприятного прогноза (СРБ > 6 мг/дл, D-димер > 5 мкг/мл, ферритин > 700 нг/мл, возраст старше 60 лет, % поражения по компьютерной томографии) в сравнении с 1-й группой.

Заключение. В нашем исследовании содержание СРБ, ферритина, D-димера, а также % поражения легочной ткани по результатам компьютерной томографии и сатурация кислородом SaO_2 значимо ассоциировались с неблагоприятным прогнозом течения заболевания.

Ключевые слова: предикторы, клиническое течение, COVID-19, сопутствующие патологии

Для цитирования: Мищенко Т.А., Ермакова П.А., Ермакова А.А., Целлер Л.А., Рогожкина Ю.А., Вертелецкая М.И., Буракевич О.А., Кардашина З.З. Предикторы тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19): дизайн исследования. Терапевтический архив. 2022;94(11):1246–1251. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201402

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Predictors of severe course of new coronavirus infection (COVID-19): study design

Tatyana A. Mishchenko¹, Polina A. Ermakova^{✉1}, Anna A. Ermakova¹, Lyudmila P. Zeller², Yulia A. Rogozhkina¹, Margarita I. Verteletskaya³, Olga A. Burakevich³, Zarina Z. Kardashina³

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

²City Polyclinic №6, Tyumen, Russia;

³Regional Educational and Methodological Center «MIAC», Tyumen, Russia

Abstract

Aim. To identify predictors of the severe course of a new coronavirus infection.

Materials and methods. A retrospective analysis of 120 clinical case histories of patients hospitalized in hospitals in Tyumen with a confirmed diagnosis of COVID-19 within one year (01.08.2020–01.08.2021) was carried out. The patients were divided into two groups: 1st – with a favorable outcome ($n=96$), 2nd – with an unfavorable (fatal) outcome ($n=24$). For a more complete analysis, scales for assessing the clinical condition of patients (SHOCK-COVID), severity assessment (NEWS2) were used. Information processing was carried out in the IBM.SPSS. Statistics-19 program (USA).

Results. As a result of the study, the median age for the 1st group was significantly lower (58 years) than for patients of the 2nd group (69 years; $p=0.029$). A certain set of laboratory parameters for group 2 patients deviate significantly from the reference values (C-reactive protein – CRP – 7.6 [4.7; 15.2] mg/dl, D-dimer – 1.89 [1.36; 5.3] mcg/ml, ferritin – 605 [446.7; 792] ng/ml). When analyzed in groups, taking into account the main markers of the severity of the disease, using the V.Yu. Mareev CCAS-COVID (Clinical Condition Assessment Scale) scale, for the 1st group, the sum of the set of parameters was 6 [2; 7] points, which corresponds to the average severity of coronavirus infection, for the 2nd group 13 [9; 16] points – severe course. For patients of the 2nd group, a significant increase in the indicators of an unfavorable prognosis was revealed in comparison with the 1st group.

Conclusion. Thus, in this study, the level of CRP, ferritin, D-dimer, the percentage of lung tissue damage according to computed tomography results, SaO_2 were significantly associated with an unfavorable prognosis.

Keywords: predictors, clinical course, COVID-19, concomitant pathologies

For citation: Mishchenko TA, Ermakova PA, Ermakova AA, Zeller LP, Rogozhkina YuA, Verteletskaya MI, Burakevich OA, Kardashina ZZ. Predictors of severe course of new coronavirus infection (COVID-19): study design. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(11):1246–1251. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201402

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Ермакова Полина Андреевна – студентка лечебного фак-та каф. пропедевтической и факультетской терапии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ». Тел.: +7(919)953-68-86; e-mail: poli263@mail.ru;

ORCID: 0000-0002-6919-8137

Мищенко Татьяна Андреевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтической и факультетской терапии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ». ORCID: 0000-0001-5464-9903

[✉]Polina A. Ermakova. ORCID: 0000-0002-6919-8137

Tatyana A. Mishchenko. ORCID: 0000-0001-5464-9903

Введение

По последним данным, в Российской Федерации уже более 16 млн человек заражены COVID-19, наличие осложнений достоверно связано с увеличением % летальности. Смертность в Российской Федерации в 2020 г. возросла на 18% (323,8 тыс. человек), из них примерно 50% – это зафиксированные летальные исходы от COVID-19, что следует из данных Росстата. Выделение предикторов неблагоприятного исхода заболевания и создание специализированной шкалы оценки состояния пациентов с новой коронавирусной инфекцией с целью своевременной и корректной оценки прогноза и выбора лечебной тактики являются актуальными задачами практического здравоохранения.

Цель – определить предикторы тяжелого течения новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы

Проводили ретроспективный анализ 120 историй болезни пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 и поражением легких, наблюдавшихся в лечебно-профилактических учреждениях г. Тюмени. Период исследования – с 01.03.2020 по 01.03.2021. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я ($n=96$) – с благоприятным, 2-я ($n=24$) – с неблагоприятным исходом течения заболевания.

Согласно временным методическим рекомендациям, которые были актуальны на период проведения исследования, пациенты обеих групп получали патогенетическую терапию, состоящую из глюкокортикостероидов (ГКС) (метилпреднизолон/дексаметазон) и антикоагулянтов (гепарин), этиотропную терапию (гидроксихлорохин, азитромицин), препараты группы интерферона, умифеновир. В 1-й группе терапию получали 50,6%, во 2-й группе – 89,1% пациентов ($p=0,069$). В группе 1 от общего числа пациентов ГКС были назначены 23 (23,9%) больным. В группе 2 ГКС (метилпреднизолон по схеме 0,5 мг/кг 2 раза в сутки, дексаметазон – 12 мг 1 раз в сутки) были назначены в 100% случаев с 1-го дня госпитализации с учетом общего состояния и клинического течения заболевания у пациентов [1].

При создании базы данных использовали редактор электронных таблиц MS Excel 2019 (США). Статистический анализ проводили с применением программы IBM.SPSS. Statistics-19 (США). Оценку результатов осуществляли при помощи критерия Шапиро–Уилка, по результатам делали вывод о соответствии выборки параметрам нормального распределения. С учетом вида распределения переменные были представлены в виде Me [25–75%].

Для определения рисков ухудшения состояния и динамической оценки общего состояния пациентов создана модернизированная шкала NEWS2 [2]. Нами проведен анализ по клинической модернизированной шкале для расчета оценки тяжести состояния пациентов с COVID-19 (NEWS2), согласно которой:

- низкий риск – NEWS2 0–2 балла;
- средний – NEWS2 3–4 балла (обычно показана госпитализация пациентов в профильное отделение);
- высокий – NEWS2 5–6 баллов (обязательны госпитализация и лечение в отделении с применением неинвазивной вентиляции легких, не исключается консультация в отделении реанимации и интенсивной терапии – ОРИТ);
- очень высокий – NEWS2 >7 баллов (пациент госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)).

Для оценки клинического состояния больных с коронавирусной инфекцией применена модифицированная шкала ШОКС-КОВИД (модификация В.Ю. Мареева, 2020 г.). Интегральная шкала оценки клинического состояния (ШОКС) разрабатывалась с самого начала пандемии с целью оценки состояния пациентов с новой коронавирусной инфекцией, учитывая основные маркеры тяжести течения заболевания: ЧДД в покое, температура тела, SpO_2 , использование вентиляции (низкопоточная/неинвазивная ИВЛ/инвазивная ИВЛ/не требовалась), С-реактивный белок (СРБ), D-димер, МСКТ-поражение легких. Эмпирически авторами было предположено, что пациенты, набравшие по шкале 0–3 балла, имеют низкий, 4–6 – умеренный, 7–10 – средний, 11–14 – высокий, >15 баллов – крайне высокий риск неблагоприятного течения болезни, а также прогрессирование поражения легких, полиорганную недостаточность и, как следствие, крайне трудно поддаются лечению [3].

При проведении анализа был рассчитан индекс коморбидности Чарльсона с учетом баллов за возраст и соматических заболеваний по группам [4]. Индекс использован для оценки прогноза летальности пациентов.

Проанализированные показатели (СРБ, D-димер, ферритин, возраст), имеющие статистическую значимость, представлены в виде ROC-кривой, с целью оценки валидности выборки и определения значения параметра, обладающего прогностической силой.

Низкий уровень сатурации ассоциирован с неблагоприятным прогнозом, поэтому нами был проведен корреляционный анализ между SpO_2 и лабораторными показателями

Ермакова Анна Андреевна – студентка лечебного фак-та каф. педиатрической и факультетской терапии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ». ORCID: 0000-0002-0723-0189

Целлер Людмила Петровна – канд. мед. наук, глав. врач ГАУЗ ТО «Городская поликлиника №6», гл. внештат. специалист по организации первичной медико-санитарной помощи ДЗ Тюменской обл. ORCID: 0000-0003-4975-9301

Рогожкина Юлия Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрической и факультетской терапии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ». ORCID: 0000-0002-4689-2513

Вертелешкая Маргарита Игоревна – канд. мед. наук, врач-методист Регионального учебно-методического центра ГАУ ТО «МИАЦ». ORCID: 0000-0001-8461-5165

Буракевич Ольга Анриевна – врач-методист, и.о. рук-ля Регионального учебно-методического центра ГАУ ТО «МИАЦ». ORCID: 0000-0002-9443-770X

Кардашина Зарина Зиннуровна – врач-методист Регионального учебно-методического центра ГАУ ТО «МИАЦ». ORCID: 0000-0002-6525-0620

Anna A. Ermakova. ORCID: 0000-0002-0723-0189

Lyudmila P. Tseller. ORCID: 0000-0003-4975-9301

Yulia A. Rogozhkina. ORCID: 0000-0002-4689-2513

Margarita I. Verteletskaya. ORCID: 0000-0001-8461-5165

Olga A. Burakevich. ORCID: 0000-0002-9443-770X

Zarina Z. Kardashina. ORCID: 0000-0002-6525-0620

с помощью парного критерия Пирсона (с двусторонним критерием значимости). Коэффициент использовали для выявления и оценки тесноты связи между двумя рядами сопоставляемых количественных показателей. Для интерпретации полученных результатов применяли шкалу Чеддока–Снедекора (шкала используется для оценки линейного коэффициента корреляции Пирсона).

Для сравнения вероятности исхода в зависимости от наличия фактора риска (сопутствующих патологий) осуществляли расчет относительного риска (RR) с оценкой отношения частоты исходов среди выборок. Различия считали статистически значимыми при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$, минимальная достоверность различий составила 95%.

Результаты

В 1-й группе было 59 (61,5%) женщин и 37 (38,5%) мужчин, во 2-й – 13 (54,2%) женщин и 11 (45,8%) мужчин. Средний возраст пациентов 1-й группы составил 58 [47; 67], 2-й группы – 69 [59; 82] лет ($p = 0,029$). По полученным нами данным, риск неблагоприятного исхода значимо выше у пациентов старше 50 лет ($p = 0,024$), отношение шансов при сравнении двух групп $RR = 1,92$.

По результатам обработки данных сроки госпитализации для 1-й группы составили 20 [15; 34], 2-й группы – 19 [12; 25] дней ($p = 0,587$).

SpO_2 на момент поступления был значимо ниже у пациентов группы 2 и составил 90 [86; 93] %, тогда как для группы 1 показатели оставались в пределах допустимых значений: 96 [95; 98] % ($p = 0,011$). Уровень сатурации во 2-й группе ассоциировался с неблагоприятным прогнозом, отношение шансов в группе относительно неблагоприятного исхода $OR = 1,1$, это доказывает, что фактор (SpO_2) имеет прямую связь с вероятностью наступления неблагоприятного исхода.

СРБ – неспецифический белок острой фазы, индуцируемый интерлекином (ИЛ)-6 в печени, чувствительный биомаркер воспаления и повреждения тканей [3]. Повышение концентрации СРБ изолированно или в сочетании с другими маркерами может помочь выявить бактериальные или вирусные инфекции. При анализе показателя установлено, что пациенты с высоким содержанием СРБ были более склонны к развитию тяжелого течения заболевания. Содержание СРБ у пациентов 1-й группы было равно 2,4 [0,5; 10,6], 2-й группы – 7,6 [4,7; 15,2] мг/дл ($p = 0,018$). Показатель относительного риска ($RR = 1,4$) свидетельствует о наличии прямой связи между уровнем СРБ и вероятностью наступления неблагоприятного исхода. Корреляционным анализом определена сильная связь между SpO_2 и уровнем СРБ для 1-й группы пациентов ($r = +0,787$; $p = 0,001$), для 2-й группы установлена умеренная связь ($r = +0,441$; $p = 0,035$). Сывороточные уровни СРБ могут быть использованы в качестве независимых факторов для прогнозирования риска заболевания.

Эксперты из Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) утверждают, что высокий уровень D-димера у пациентов с новой коронавирусной инфекцией можно считать самостоятельным показанием для госпитализации. При анализе содержания D-димера повышение во 2-й группе составило 1,89 [1,36; 5,3], в 1-й – 1,0 [0,6; 2,0] мкг/мл ($p = 0,017$). Определена прямая связь между уровнем D-димера и неблагоприятным прогнозом для пациентов 2-й группы с учетом исхода заболевания и наличия факторов риска ($RR = 2,2$). Корреляционным анализом определена слабая связь между показате-

лем SpO_2 и уровнем D-димера для 1-й группы пациентов ($r = +0,212$; $p = 0,449$), для 2-й группы установлена заметная связь ($r = +0,551$; $p = 0,003$).

Анализируя концентрацию ферритина, мы выявили ее повышение во 2-й группе в 81% случаев, она составила 605 [446,7; 792] нг/мл, тогда как для 1-й группы повышение установлено в 65% и было равно 520 [201; 1217,9] нг/мл ($p = 0,017$). Определена прямая зависимость между уровнем ферритина и неблагоприятным прогнозом для пациентов с учетом исхода заболевания и наличия факторов риска ($RR = 1,3$). Корреляционным анализом определена умеренная связь между показателем SpO_2 и концентрацией ферритина для 1-й группы пациентов ($r = +0,373$; $p = 0,155$), для 2-й группы зафиксирована умеренная связь ($r = +0,444$; $p = 0,051$).

Процент поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) для пациентов 1-й группы был равен 28 [16; 52], 2-й группы – 42 [26; 60] % ($p = 0,046$).

У пациентов группы 1 не было показаний для перевода на ИВЛ, в группе 2 100% больных были переведены на ИВЛ. Общее число дней пребывания в ОРИТ для пациентов 2-й группы составило 11 [7; 16] дней ($p = 0,013$). У больных наблюдалась отрицательная динамика с переходом в течение суток в дыхательную недостаточность 3-й степени тяжести с присоединением осложнений (респираторный дистресс-синдром в сочетании с острой сердечно-легочной недостаточностью). SpO_2 для пациентов 1-й группы на момент поступления составляла 96 [95; 98] %, в динамике после улучшения клинической картины – 97 [96; 98] % ($p = 0,013$). Для пациентов 2-й группы на момент госпитализации уровень сатурации был равен 90 [86; 93] %, в динамике снижался до 86 [77; 89] % ($p = 0,081$).

При оценке показателей по модернизированной шкале оценки тяжести состояния пациентов с COVID-19 (NEWS-2) сумма, набранная пациентами 1-й группы, составила 1 [1; 2] балл, что соответствует низкому риску; для 2-й группы сумма была равна 9 [7–11] баллам, что по шкале соответствует очень высокому риску развития респираторного дистресс-синдрома.

При анализе в группах с учетом основных маркеров тяжести заболевания с использованием шкалы ШОКС-КОВИД по В.Ю. Марееву для 1-й группы сумма по параметрам (ЧДД в покое, температура тела, SpO_2 , вентиляция, СРБ, D-димер, % поражения легких) составила 6 [2; 7] баллов, что соответствует средней степени тяжести коронавирусной инфекции; для 2-й группы она была равна 13 [9–16] баллов – тяжелое течение.

С целью определения критериев неблагоприятного исхода для настоящей выборки был использован ROC-анализ. По его результатам предикторами неблагоприятного исхода являются:

- СРБ > 6 мг/дл ($AUC = 0,646$, чувствительность 95,8%, специфичность 85,7%);
- D-димер > 5 мкг/мл ($AUC = 0,603$, чувствительность 100%, специфичность 100%);
- ферритин > 700 нг/мл ($AUC = 0,708$, чувствительность 77,8%, специфичность 75%);
- возраст > 60 лет ($AUC = 0,967$, чувствительность 90,5%, специфичность 94,1%; графически данные представлены на **рис. 1**).

Полученные данные соотносятся с результатами других приведенных выше методов анализа.

На прогноз и течение новой коронавирусной инфекции оказывают влияние сопутствующие патологии в анамнезе. В **табл. 1** приведены патологии, встречавшиеся у пациентов из обеих групп, с расчетом отношения риска неблагоприятного исхода.

гоприятного исхода. Получены значимые отличия между группами по наличию сопутствующей патологии.

По данным ROC-кривой относительно сопутствующей патологии для пациентов более неблагоприятно иметь в анамнезе 3 и более заболевания ($AUC=0,657$, чувствительность 95,8%, специфичность 85,7%). Наиболее прогностически неблагоприятным сочетанием с COVID-19 стали такие заболевания, как хронические заболевания почек, артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность.

Согласно полученным результатам при оценке риска неблагоприятного исхода важно учитывать не только сам факт наличия сопутствующей патологии, но и коморбидный фон пациента.

При расчете индекса коморбидности Чарльсона для пациентов 1-й группы сумма составила 4 балла, что соответствует 10-летней выживаемости, равной 53,39%; для 2-й группы сумма была равна 13 баллов (10-летняя выживаемость 0,00%), что подтверждает неблагоприятный прогноз для пациентов 2-й группы.

Обсуждение

В нашем исследовании установлена значимая связь тяжести течения заболевания с наличием сопутствующей патологии. Сходные данные были получены в исследованиях, проведенных в Китае [5–10], США (Department of Radiology, Keck School of Medicine, University of Southern California) [11], в метаанализе В. Li и соавт. [8], а также у коллег из Российской Федерации (Федеральный дистанционный консультативный центр анестезиологии и реаниматологии на базе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова [12], Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова [13]), где был определен риск более тяжелого течения у возрастных (старше 60 лет) пациентов, имеющих в анамнезе различные сопутствующие патологии (артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ, сахарный диабет, ожирение, cerebro-васкулярные заболевания) [14].

При анализе уровня поражения легочной ткани на МСКТ рассмотрены результаты метаанализа, в котором Е. Charpentier и соавт. [15] оценивали специфичность и площадь поражения легочной ткани для прогноза 30-дневной смертности пациентов, а также влияние лабораторных показателей на увеличение процента летальности. Авторы наблюдали значимое повышение риска наступления смерти при увеличении показателя КТ повреждения легких, что совпадает с данными, полученными в нашем исследовании (значимое увеличение % 30-дневной смертности при КТ-3

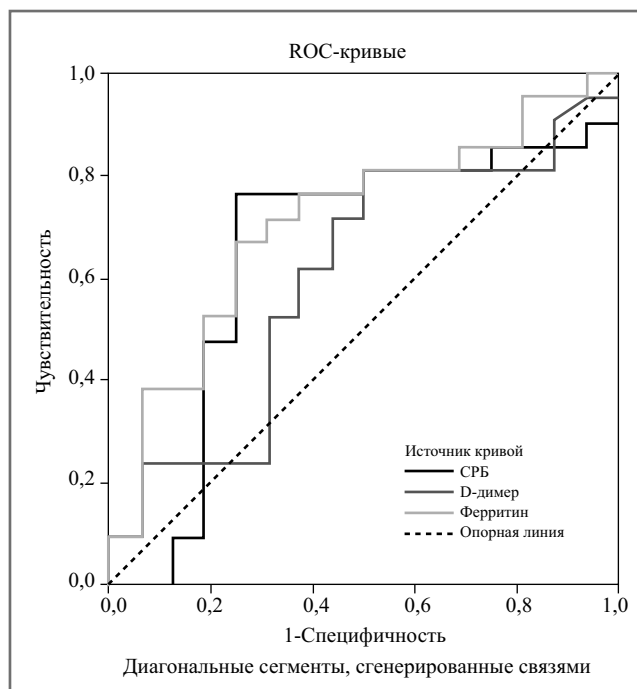


Рис 1. ROC-кривая прогностической модели тяжелого течения COVID-19 с учетом лабораторных показателей.

Fig. 1. ROC-curve of the prognostic model of severe COVID-19, taking into account laboratory parameters.

(поражение легких 50–75%) / КТ-4 (поражение легких более 75%), отношение рисков 3,16 [1,50; 6,43]; $p=0,001$).

При исследовании лабораторных показателей чаще в литературе встречается информация об изменении концентрации CRP и D-димера, уровни которых существенно увеличиваются у пациентов с тяжелым течением заболевания. При сравнении результатов метаанализа G. Lippi и соавт. и полученных в нашем исследовании данных повышенный уровень CRP и D-димера у пациентов с COVID-19 определенно являлся маркером наличия диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии и худшего прогноза течения заболевания (у пациентов с тяжелым течением с высоким % поражения легочной ткани по результатам КТ уровень CRP – 128,9 [77,5; 196,1] мкг/дл, $p=0,001$; D-димер – 1347 [805,5; 1935] нг/мл, $p=0,001$) [16], тогда как в нашем исследовании CRP – 7,6 [4,7; 15,2] мг/дл, $p=0,018$; D-димер – 1,89 [1,36; 5,3] мкг/мл, $p=0,017$. В исследовании L. Zhang и соавт. установлено, что уровень D-димера при поступле-

Таблица 1. Отношение риска неблагоприятного исхода в зависимости от наличия сопутствующих патологий

Table 1. The ratio of the risk of an unfavorable outcome depending on the presence of concomitant pathologies

Сопутствующая патология	Встречаемость патологии у пациентов 1-й группы, %	RR	Встречаемость патологии у пациентов 2-й группы, %	RR	<i>p</i>
Артериальная гипертензия	54,2	1,4	78	1,7	0,083
Ишемическая болезнь сердца	8,6	0,6	35,3	0,2	0,051
Хроническая сердечная недостаточность	41,5	0,7	55	1,1	0,087
Хронические заболевания печени и почек	11,7	0,3	40	1,7	0,042
Сахарный диабет без достижения целевого уровня HbA_{1c}	26,1	0,7	31,3	1,1	0,043
Онкологические заболевания	8,7	0,9	29,4	1,2	0,030

нии более 2,0 мкг/мл (четырёхкратное увеличение) может эффективно прогнозировать смертность у пациентов с коронавирусной инфекцией [17], что подтверждает и наше исследование (пациенты 2-й группы с тяжёлым/крайне тяжёлым течением с высоким уровнем D-димера). Аналогичные данные получены при сравнении результатов нашего исследования с работой F. Liu и соавт.: % пациентов с повышенным уровнем СРБ значимо выше в группе с тяжёлым течением заболевания по сравнению с группой с лёгким течением (СРБ > 41,8 мг/л, $p=0,001$, наличие сопутствующей патологии в анамнезе) [18].

По результатам метаанализа L. Cheng и соавт. [19], уровень ферритина был значительно выше у пациентов с более тяжёлым клиническим течением COVID-19 [95% ДИ 397,77 (306,51–489,02); $p<0,001$], что также было доказано в нашем исследовании.

Заключение

Наличие сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, хронические заболевания печени и почек, сахарный диабет без достижения целевого уровня HbA_{1c}, ХОБЛ в анамнезе, онкологическая патология) и коморбидность существенно ухудшают прогноз при коронавирусной инфекции, что подтверждает индекс коморбидности Чарльсона: для пациентов 1-й группы сумма составила 4 балла (10-летняя выживаемость 53,39%), для 2-й группы – 13 баллов (10-летняя выживаемость 0,00%).

Показатели СРБ > 6 мг/дл, D-димера > 5 мкг/мл, ферритина > 700 нг/мл и возраст старше 60 лет служат предикторами неблагоприятного прогноза для пациентов с COVID-19.

Процент поражения по данным КТ [наличие зон уплотнения по типу «матового стекла», вовлечение паренхимы легкого на 50–75% (КТ-3)/>75% (КТ-4)] – предиктор неблагоприятного течения у категорий пациентов с тяжёлым клиническим течением болезни.

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

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

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

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

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

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

Список сокращений

ГКС – глюкокортикостероиды
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИЛ – интерлейкин
КТ – компьютерная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
СРБ – С-реактивный белок

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЧДД – частота дыхательных движений
AUC – площадь под кривой
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин
RR – отношение рисков
SaO₂ – сатурация кислородом крови

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 6 от 28.04.2020. Режим доступа: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/050/116/original/28042020_%D0%9C%D0%9A%D0%9A%D0%9A.pdf. Ссылка активна на 20.02.2022 [Ministerstvo zdravookhraneniia RF. Vremennye metodicheskie rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)". Versiia 6 ot 28.04.2020. Available at: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/050/116/original/28042020_%D0%9C%D0%9A%D0%9A%D0%9A.pdf. Accessed: 20.02.2022 (in Russian)].
2. Попова К.Н., Жуков А.А., Зыкина И.Л. и др. Шкала NEWS2 в практике работы инфекционного госпиталя для больных COVID-19. Внедрение и результаты. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021;18(1):7-16 [Popova KN, Zhukov AA, Zykina IL, et al. NEWS2 score in the practice of infectious diseases hospital in COVID-19 patients. Implementation and results. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2021;18(1):7-16 (in Russian)]. DOI:10.21292/2078-5658-2021-18-1-7-16
3. Мареев В.Ю., Беграббекова Ю.Л., Мареев Ю.В. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)? Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС-КОВИД). *Кардиология*. 2020;60(11):35-41 [Mareev VYu, Begrambekova YuL, Mareev YuV. How evaluate results of treatment in patients with COVID-19. Symptomatic Hospital and Outpatient Clinical Scale for COVID-19 (SHOCS-COVID). *Kardiologiya*. 2020;60(11): 35-41 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2020.11.n1439
4. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40(5):373-83. DOI:10.1016/0021-9681(87)90171-8
5. 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 Intern Med*. 2020;180(7):1-11. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.0994
6. Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2020;41(3):bnaa011. DOI:10.1210/edrv/bnaa011
7. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966. DOI:10.1136/bmj.m1966
8. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):531-8. DOI:10.1007/s00392-020-01626-9

9. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6049-57. DOI:10.18632/aging.103000
10. 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;71:896-97. DOI:10.1093/cid/ciaa415
11. 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;215(1):87-93. DOI:10.2214/AJR.20.23034
12. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В., и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(3):25-36 [Glybochko PV, Fomin VV, Moiseev SV, et al. Clinical outcomes of patients with COVID-19 admitted for respiratory support to the intensive care units in Russia. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020;29(3):25-36 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2020-3-25-36
13. Ларина В.Н., Головки М.Г., Ларин В.Г. Влияние коронавирусной инфекции (COVID-19) на сердечно-сосудистую систему. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2020;2:5-13 [Larina VN, Golovko MG, Larin VG. Possible effects of coronavirus infection (COVID-19) on the cardiovascular system. *Bulletin of RSMU*. 2020;2:5-13 (in Russian)]. DOI:10.24075/vrgmu.2020.020
14. Андреева А.В., Маркова Т.Н., Анциферов М.Б. Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом и COVID-19. *Доктор.Ру*. 2021;20(2):11-20 [Andreeva AV, Markova TN, Antsiferov MB. Management of Patients with Diabetes Mellitus and COVID-19. *Doctor.Ru*. 2021;20(2):11-20 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2021-20-2-11-20
15. Charpentier E, Soulat G, Fayol A, et al. Visual lung damage CT score at hospital admission of COVID-19 patients and 30-day mortality. *Eur Radiol*. 2021;31(11):8354-63. DOI:10.1007/s00330-021-07938-2
16. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis. *Thromb Haemost*. 2020;120(5). DOI:10.1055/s-0040-1709650
17. 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):1324-9. DOI:10.1111/jth.14859
18. Liu F, Li L, Xu M, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;127:104370. DOI:10.1016/j.jcv.2020.104370
19. Cheng L, Li H, Li L, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(10):e23618. DOI:10.1002/jcla.23618

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Анализ летальных исходов менингококковой инфекции у взрослых

К.В. Жданов¹, А.Н. Коваленко^{✉1}, В.С. Чирский¹, Д.А. Гусев², Н.А. Наливкина¹, В.А. Цинзерлинг², С.Г. Григорьев¹, Р.А. Хайрутдинова¹, А.Н. Исаков², В.В. Шарабханов¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

²СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

С целью анализа причин тяжелого течения и высокой летальности генерализованных форм менингококковой инфекции рассмотрены клинические характеристики и патоморфологические проявления у 69 пациентов в возрасте от 18 до 86 лет с фатальным исходом заболевания. Установлено, что основной клинической формой оказалась менингококкемия (90%), у большинства – в сочетании с менингитом (52%). Фульминантное течение у 77% пациентов с менингококковым сепсисом проявлялось внезапным началом, бурным развитием типичных симптомов. Геморрагическая экзантема выявлена в первые сутки менингококкемии. Ведущими осложнениями и критическими состояниями стали инфекционно-токсический шок, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и острая надпочечниковая недостаточность (синдром Уотерхауса–Фридериксена). Тяжелое течение менингита (у 10%) приводило к развитию мозговой комы, морфологический субстрат которой был отек – набухание головного мозга.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, летальный исход, менингококкемия, менингит, непосредственная причина смерти, патоморфология

Для цитирования: Жданов К.В., Коваленко А.Н., Чирский В.С., Гусев Д.А., Наливкина Н.А., Цинзерлинг В.А., Григорьев С.Г., Хайрутдинова Р.А., Исаков А.Н., Шарабханов В.В. Анализ летальных исходов менингококковой инфекции у взрослых. Терапевтический архив. 2022;94(11):1252–1256. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201931

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Analysis of fatal outcomes of meningococcal infection in adults

Konstantin V. Zhdanov¹, Aleksandr N. Kovalenko^{✉1}, Vadim S. Chirsky¹, Denis A. Gusev², Natalia A. Nalivkina¹, Vsevolod A. Zinserling², Stepan G. Grigoriev¹, Regina A. Khairutdinova¹, Artem N. Isakov², Valerian V. Sharabkhanov¹

¹Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

²Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Clinical characteristics and pathomorphological manifestations in 69 patients aged 18 to 86 years with a fatal outcome of the disease were examined in order to analyze the causes of severe course and high mortality of generalized forms meningococcal infection. It was found that the main clinical form was meningococcemia (90%), in the majority in combination with meningitis (52%). The fulminant course in 77% of patients with meningococcal sepsis manifested itself as a sudden onset, rapid development of typical symptoms. Hemorrhagic exanthema was detected on the first day of meningococcemia. The leading complications and critical conditions were infectious-toxic shock, disseminated intravascular coagulation and acute adrenal insufficiency (Waterhouse–Friederiksen syndrome). The severe course of meningitis (in 10%) led to the development of cerebral coma, the morphological substrate of which was edema – swelling of the brain.

Keywords: meningococcal infection, death, meningococcemia, meningitis, immediate cause of death, pathomorphology

For citation: Zhdanov KV, Kovalenko AN, Chirsky VS, Gusev DA, Nalivkina NA, Zinserling VA, Grigoriev SG, Khairutdinova RA, Isakov AN, Sharabkhanov VV. Analysis of fatal outcomes of meningococcal infection in adults. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(11):1252–1256. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201931

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Коваленко Александр Николаевич** – д-р мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». Тел.: +7(911)926-87-54; e-mail: 9268754@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2976-8051

Жданов Константин Валерьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., гл. инфекционист МО РФ – начальник каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-3679-1874

Чирский Вадим Семенович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической анатомии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0003-3215-3901

Гусев Денис Александрович – д-р мед. наук, проф., глав. врач СПб ГБУЗ «Больница Боткина». ORCID: 0000-0001-9202-3231

Наливкина Наталья Александровна – преподаватель каф. патологической анатомии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0001-9592-6858

Цинзерлинг Всеволод Александрович – врач-патологоанатом СПб ГБУЗ «Больница Боткина». ORCID: 0000-0001-7361-1927

✉ **Aleksandr N. Kovalenko.** E-mail: 9268754@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2976-8051

Konstantin V. Zhdanov. ORCID: 0000-0002-3679-1874

Vadim S. Chirsky. ORCID: 0000-0003-3215-3901

Denis A. Gusev. ORCID: 0000-0001-9202-3231

Natalia A. Nalivkina. ORCID: 0000-0001-9592-6858

Vsevolod A. Zinserling. ORCID: 0000-0001-7361-1927

Введение

Менингококковая инфекция (МКИ) распространена повсеместно, в мире ежегодно регистрируется около 500 тыс. случаев генерализованной формы МКИ (ГФМИ) с летальностью 5–15% [1–3]. Возбудитель МКИ (*Neisseria meningitidis*) занимает 3-е место среди этиологических агентов острых бактериальных менингитов, но является причиной менее чем 1% бактериального сепсиса [4, 5]. Заболеваемость МКИ в Российской Федерации имеет многолетнюю тенденцию к снижению, однако в последние годы наблюдается умеренный рост. Показатель заболеваемости в 2019 г. увеличился на 33,3% по сравнению с 2016 г. (0,5 на 100 тыс. населения) и достиг 0,75 на 100 тыс. населения. На ГФМИ в 2019 г. пришлось 79,8% случаев МКИ (в 2018 г. – 73,9%). Летальность составила 22% в 2018 г. и 21% в 2019 г. [6].

Клиническими проявлениями ГФМИ являются менингококкемия (МКЦ) и менингококковый менингит (ММ). Реже встречаются первичная пневмония (до 10% регистрируемых случаев ГФМИ), септический артрит (2%), хроническая МКЦ, гнойный перикардит, конъюнктивит, синусит, отит и др. [7]. МКЦ, как и ММ, могут протекать изолированно или сочетанно [1, 8]. По обзорным данным, наиболее распространенным является ММ с частотой 40–65% [7]. Фульминантная (синоним – молниеносная) МКЦ с инфекционно-токсическим шоком (ИТШ, синоним – септический), но без ММ установлена в 10–18%, сочетанная форма – в 7–12%, а менингококкемия (МКК) без шока или ММ наблюдалась в 18–33% [9, 10, 11]. Общепринято, что максимальный вклад в формирование летальности от МКИ приходится на детей в возрасте до года, что подтверждается и последними данными [12]. В XXI в. отмечен значительный вклад возрастных групп 45–64 года и старше 65 лет (27 и 31% соответственно).

Тяжелое течение МКЦ закономерно приводит к развитию ИТШ, который наряду с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) и наиболее грозным его проявлением – двусторонним геморрагическим некрозом надпочечников (синдром Уотерхауса–Фридериксена – СУФ) чаще всего является непосредственной причиной смерти (НПС) [1]. При ММ структура НПС иная – значительная часть принадлежит отеку и набуханию головного мозга (ОНГМ) [13, 14].

Цель исследования – изучить взаимосвязь клинических проявлений и патоморфологических изменений у взрослых с летальным исходом ГФМИ.

Материалы и методы

Исследование основано на экспертном анализе клинических данных и результатов патологоанатомических исследований 69 пациентов с летальным исходом МКИ, поступивших на лечение в СПб ГБУЗ «Больница Боткина» за период с 2001 по 2020 г. Среди пациентов преобладали

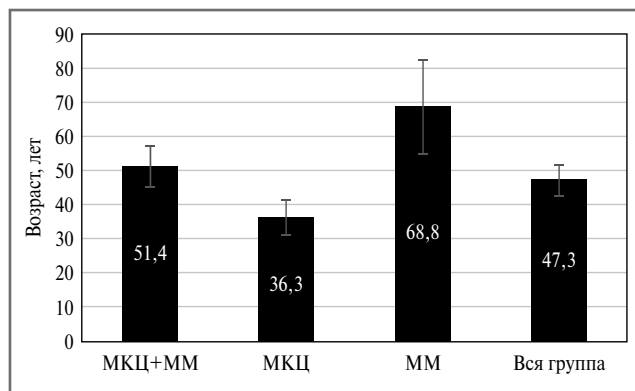


Рис. 1. Средний возраст пациентов с ГФМИ (М; 95% доверительный интервал).

Fig. 1. Average age of patients with generalized forms meningococcal infection (M; 95% CI).

дали женщины (59%), возраст больных составлял от 18 до 86 лет. Установлены статистически значимые возрастные различия между всеми группами пациентов с различными клиническими формами ГФМИ, о чем свидетельствуют данные **рис. 1**.

Диагноз ГФМИ подтвержден идентификацией *N. meningitidis* бактериологическим (71%) и молекулярно-биологическим (в 1 случае) методами. Данный результат соответствует установленной частоте подтверждения диагноза ГФМИ в РФ в 73,2% [12]. Относительно невысокая частота выделения возбудителя в анализируемой группе обусловлена как применением антибактериальных препаратов до госпитализации пациентов, так и кратковременностью нахождения в стационаре в большинстве случаев, что не позволило выполнить весь комплекс исследований, направленных на этиологическую верификацию. Окончательный диагноз МКИ установлен на основании анамнеза, клинических проявлений и данных лабораторных исследований, результатов комплексного патологоанатомического исследования.

Также рассмотрены диагностика МКИ на догоспитальном этапе и в стационаре, анализ НПС и роль интеркуррентных заболеваний. Для статистической обработки данных применялись параметрические и непараметрические методы. Значимость различий оценивалась с помощью *t*-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при уровне $p < 0,05$. Статистическая и математическая обработка данных проводилась при помощи программы Microsoft Excel 2019 и ее модуля «Анализ данных». Результаты представлены в графическом виде.

Результаты и обсуждение

Госпитализация пациентов с ГФМИ осуществлена в среднем на 1,4 сут от появления первых симптомов. Толь-

Григорьев Степан Григорьевич – д-р мед. наук, проф., ст. науч. сотр. НИО (Всеармейский медицинский регистр МО РФ) НИЦ ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0003-1095-1216

Хайрутдинова Регина Алексеевна – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии клиники нервных болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-3762-332X

Исаков Артем Николаевич – врач-патологоанатом СПб ГБУЗ «Больница Боткина». ORCID: 0000-0001-7294-8560

Шарабханов Валериан Валерьевич – адъюнкт каф. инфекционных болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-0526-6006

Stepan G. Grigoriev. ORCID: 0000-0003-1095-1216

Regina A. Khairutdinova. ORCID: 0000-0002-3762-332X

Artem N. Isakov. ORCID: 0000-0001-7294-8560

Valerian V. Sharabkhanov. ORCID: 0000-0002-0526-6006

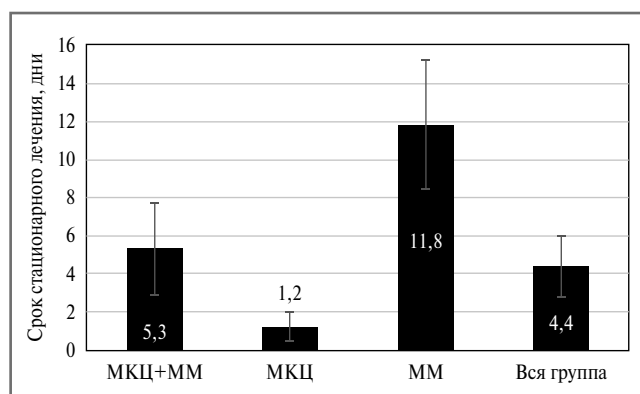


Рис. 2. Средний срок пребывания в стационаре в зависимости от клинической формы ГФМИ (М; 95% доверительный интервал).

Fig. 2. Average hospital stay depending on the clinical form of generalized forms meningococcal infection (M; 95% CI).

ко 15% больных поступили в инфекционный стационар позже 48 ч. Медиана времени от начала заболевания до поступления по поводу сочетанной формы (МКЦ+ММ) вдвое меньше, чем при изолированных формах (МКЦ или ММ), – сутки против двух. Это примерно в 2 раза больше, чем дают результаты исследований в Нидерландах [15, 16]. Другие специалисты сообщают о медиане 19 ч до госпитализации [9].

Менингококковый сепсис, как изолированный (38%), так и в сочетании с менингитом (52%), – основная клиническая форма (90% наблюдений). ММ без bacteriemia – у 10% пациентов.

В большинстве наблюдений (77%) МКЦ протекала в fulminantной форме, при этом временное окно от начальных симптомов до смерти могло быть очень малым (часы). Так, у 12% пациентов МКЦ длилась менее суток. Подобное «молниеносное» течение заболевания известно [7, 9, 17], однако сведения о частоте данной формы МКЦ не приводятся. Тяжесть клинической формы ГФМИ определяла и длительность стационарного лечения до наступления летального исхода. Установлены статистически значимые различия по срокам стационарного лечения между всеми группами пациентов с различными клиническими формами ГФМИ, о чем свидетельствуют данные **рис. 2**.

Клинические проявления начального периода МКЦ характеризовались ярким проявлением лихорадочно-интоксикационного синдрома (ЛИС) у всех пациентов, вовлечением желудочно-кишечного тракта: тошнота и рвота – у 63%, жидкий стул – у 52%, гипотонией и тахикардией, бледностью кожи и цианозом (75%). Эти неспецифические симптомы возникали в первые 4–6 ч, затем, примерно через 8–12 ч, присоединялись более тяжелые симптомы, такие как боли в ногах, мраморность кожи и цианоз (у 75%), одышка, сыпь. Данная клиническая картина соответствовала «классической» для начального периода МКЦ [17, 18]. В ряде случаев возникали затруднения в диагностике, что приводило к запаздыванию с оказанием соответствующей медицинской помощи. Объяснение можно найти в небольшом количестве случаев ГФМИ в России на современном этапе: врачи первичного звена редко встречаются с подобными больными. Сочетание нескольких синдромов и в особенности отсутствие или малая заметность в первые часы заболевания характерной для МКЦ экзантемы обусловили диагностические затруднения у 35% пациентов на догоспитальном этапе и у 12% в приемном отделении. Со-

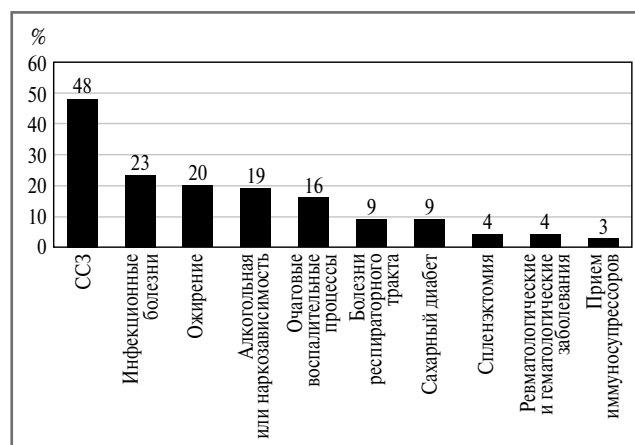


Рис. 3. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний.

Fig. 3. Frequency of concomitant diseases.

четание ЛИС и острого гастроэнтероколита приводило к диагностике направления «острая кишечная инфекция» (у 18%). Пациенты без явного поражения желудочно-кишечного тракта направлены с диагнозом «острое респираторное заболевание», включая «токсический грипп») – 13%.

Характерная для МКЦ геморрагическая экзантема выявлялась в первые 12 ч заболевания, у части больных – не позже 6 ч с момента внезапного начала ГФМИ, дебютировавшей развитием ЛИС.

Появление распространенных геморрагий на коже и слизистых (проявления ДВС-синдрома) совпадало с возникновением одышки, нарушением сознания (сопор), снижением артериального давления, у части больных – с появлением рвоты и диареи. В совокупности эти проявления свидетельствовали о развивающемся ИТШ 1–2-й степени. Все больные поступали в тяжелом состоянии, в том числе с документированными проявлениями ИТШ (79%). Особенно серьезное течение наблюдалось при fulminantной форме МКЦ, в 37% случаев закончившейся наступлением смерти в первые 24 ч стационарного лечения.

У 81% пациентов с ГФМИ установлена коморбидная патология, в различной степени определяющая иммунокомпетентность организма (**рис. 3**). Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) имелись у лиц среднего и старшего возраста. Среди сопутствующих инфекционных болезней выявлены хронический вирусный гепатит (6 случаев), острая кишечная инфекция (3), туберкулез (2), герпетическая инфекция (2), ВИЧ-инфекция и сифилис (по 1 случаю). У 13 пациентов младше 30 лет сопутствующая патология не определена.

У 3 пациентов с удаленной селезенкой МКЦ имела атипичные проявления, в частности необильная экзантема имела характер петехий, выявлялась в более поздние сроки, лихорадка менее выражена. Наличие спленэктомии в анамнезе заболевания расценено как отягощающий фактор, о чем уже сообщалось [19].

Практически во всех наблюдениях исследованной группы (97%) установлены проявления ИТШ, ДВС-синдрома и СУФ. ОНГМ различной степени выраженности выявлен при патологоанатомическом исследовании в 49% случаев. Существенного проявления ОНГМ с синдромом дислокации и ущемлением ствола мозга, которое наблюдается у 10–20% больных ГФМИ [1], не установлено. Наличие одновременного сочетания нескольких тяжелых осложнений и критических состояний затрудняло определение степени их воздействия на формирование летального исхода у части

умерших больных. Действовал принцип взаимного отягощения нескольких синдромов (ИТШ, ДВС, СУФ и др.), что закономерно приводило к развитию фатального исхода.

СУФ при МКК выявлялся далеко не во всех случаях. Возможно, что при наступлении летального исхода в течение первых суток заболевания геморрагические поражения надпочечников просто не успели проявиться. Четко прослеживается и возрастная тенденция – СУФ чаще и более выражен у лиц молодого возраста в сравнении с пациентами старше 60 лет. Можно ли это объяснить общей реактивностью организма или атеросклеротическими изменениями сосудов? Возможность прижизненной диагностики СУФ остается дискуссионной [17].

Летальный исход пациентов с МКЦ обусловлен лавинообразно нарастающим ИТШ, морфологическим эквивалентом которого стал ДВС-синдром, у значительной части – с документированными проявлениями СУФ. Изменения в надпочечниках в форме их полнокровия (20% лиц с МКЦ) или начальных проявлений геморрагического инфарктирования (23%) расценивались как проявления ДВС-синдрома. У 52% пациентов с МКЦ наличие субтотального (56% из них) и тотального (44%) кровоизлияния в надпочечники стало основанием для документирования СУФ. В одном наблюдении начальные проявления геморрагического инфарктирования установлены при ММ, однако ни клинических, ни патоморфологических проявлений, которые могли быть оценены как МКК, не выявлено.

Смерть больных с ММ (без МКЦ) наступала при явлениях мозговой комы, морфологическим субстратом которой стал ОНГМ с вклиниванием ствола мозга в большое затылочное отверстие. Молниеносной формы ММ [1] в анализируемой группе не установлено аналогично изученной ранее группы лиц молодого возраста [20].

При патоморфологическом исследовании во всех наблюдениях отмечались изменения эндотелиальной выстилки сосудов в виде десквамации эндотелиальных клеток в просвет сосудов, набухание ядер эндотелиальных клеток, а также изменение структуры субэндотелиальных отделов сосудистой стенки за счет неравномерно выраженного отека. Патологические изменения стенок кровеносных сосудов микроциркуляторного русла сопровождались периваскулярными кровоизлияниями. Установлено поражение почек (шоковая почка) с признаками острого почечного повреждения в виде резко выраженной неравномерности полнокровия кровеносных сосудов с преобладанием полнокровия сосудов переходной зоны и распространенными дистрофическими, вплоть до некробиотических, изменениями клеток эпителиальной выстилки почечных канальцев, легких (шоковое легкое) и печени (шоковая печень). Миокардит установлен в 17% случаев, что существенно меньше в сравнении с данными авторов [21, 22], установивших миокардит различной степени тяжести более чем у 1/2 пациентов, умирающих от МКИ. Однако эти сведения опубликованы в середине XX в., а исследования последних десятилетий отсутствуют. Следует отметить, что при МКИ воспалительная инфильтрация в миокарде, как правило, неравномерная и умеренная, что может привести к гиподиагностике миокардитов.

Список сокращений

ГФМИ – генерализованная форма менингококковой инфекции
ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ИТШ – инфекционно-токсический шок
ЛИС – лихорадочно-интоксикационный синдром
МКИ – менингококковая инфекция
МКК – менингококкемия

Редкие проявления МКИ – эндокардит, полиартрит, пневмония и иридоциклит [7, 17] – в анализируемой группе не установлены.

Отечественная классификация МКИ [1] выделяет такую форму МКЦ, как «острая осложненная ИТШ (СУФ)». Однако, как свидетельствуют данные исследования, крайне тяжелое течение МКЦ (фульминантное) не всегда сопровождается геморрагическими изменениями в надпочечниках даже на микроскопическом уровне. Реальным проявлениям ГФМИ в большей степени соответствует классификация В.И. Покровского и соавт. (1976 г.), в которой выделяют молниеносную МКЦ, осложненную ИТШ (острейший менингококковый сепсис) [8, 17]. Прижизненная диагностика СУФ практически невозможна, визуализация поражения надпочечников методами лучевой диагностики (компьютерная спиральная и/или магнитно-резонансная томография) трудно осуществима из-за тяжести состояния пациента.

Заключение

Крайне тяжелые формы МКИ у взрослых (МКЦ, ММ) часто характеризуются внезапным началом болезни с выраженной лихорадкой и интоксикацией, быстрым развитием ДВС-синдрома, проявляющегося характерной экзантемой, в случае ММ – выраженным менингеальным синдромом с преобладанием общемозговой и очаговой симптоматики, что иногда приводит к задержке в начале терапии и госпитализации. Проблемы быстрой диагностики и немедленного начала терапии, раннее вовлечение в патологический процесс практически всех органов и систем организма, не до конца изученные генетические предикторы крайне тяжелого течения объясняют трудности лечения и высокую летальность, в особенности при МКЦ.

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

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

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

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

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

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

МКЦ – менингококкемия
ММ – менингококковый менингит
НПС – непосредственная причина смерти
ОНГМ – отек и набухание головного мозга
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СУФ – синдром Уотерхауса – Фридериксена

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Менингококковая инфекция. Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгеров. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; с. 468-83 [Meningokokkovaia infektsiia. Pod red. ND Yushchuka, YuYa Vengerova. Moscow: GEOTAR, Media, 2019; p. 468-83 (in Russian)].
2. Olbrich KJ, Müller D, Schumacher S, et al. Systematic Review of Invasive Meningococcal Disease: Sequelae and Quality of Life Impact on Patients and Their Caregivers. *Infect Dis Ther.* 2018;7(4):421-38. DOI:10.1007/s40121.018.0213.2
3. Huang L, Heuer OD, Janßen S, et al. Clinical and economic burden of invasive meningococcal disease: Evidence from a large German claims database. *PLoS One.* 2020;15(1):e0228020. DOI:10.1371/journal.pone.0228020.eCollection 2020
4. Hasbun R, van de Beek D, Brouwer MC, Tunkel AR. Acute Meningitis. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th edit. Philadelphia: Elsevier, 2019; p. 1183-219.
5. Van der Poll T, Wiersinga WJ. Sepsis and Septic Shock. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th edit. Philadelphia: Elsevier, 2019; p. 980-1008.
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=14933. Ссылка активна на 21.06.2021 [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2020. Available at: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=14933. Accessed: 21.06.2021 (in Russian)].
7. Stephens DS. Neisseria meningitidis. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th edit. Philadelphia: Elsevier, 2019; p. 2585-607.
8. Клинические рекомендации. Менингококковая инфекция у взрослых. Менингококкемия. М., 2015 [Klinicheskie rekomendatsii. Meningokokkovaia infektsiia u vzroslykh. Meningococcemia. Moscow, 2015 (in Russian)].
9. de Greeff SC, de Melker HE, Schouls LM, et al. Pre-admission clinical course of meningococcal disease and opportunities for the earlier start of appropriate intervention: a prospective epidemiological study on 752 patients in the Netherlands, 2003–2005. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(10):985-92. DOI:10.1007/s10096-008-0535-1
10. MacNeil JR, Blain AE, Wang X, Cohn AC. Current epidemiology and trends in meningococcal disease – United States, 1996–2015. *Clin Infect Dis.* 2018;66(8):1276-81. DOI:10.1093/cid/cix993
11. Brandtzaeg P, van Deuren M. Classification and pathogenesis of meningococcal infections. *Methods Mol Biol.* 2012;799:21-35. DOI:10.1007/978-1-61779-346-2_2
12. Королева М.А., Грицай М.И., Королева И.С. Уровень и структура летальности при менингококковой инфекции в Российской Федерации. Эпидемиология и инфекционные болезни. *Актуальные вопросы.* 2021;11(1):6-11 [Koroleva MA, Gritsay MI, Koroleva IS. The level and structure of mortality in meningococcal infection in the Russian Federation. Epidemiology of infectious diseases. *Current issues.* 2021;11(1):6-11 (in Russian)]. DOI:10.18565/epidem.2021.11.1.6-11
13. Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики. М.: ЭлБИ-СПб, 2011 [Zinserling VA, Chukhlovina ML. Infektsionnye porazheniia nervnoi sistemy: voprosy etiologii, patogeneza i diagnostiki. Moscow: ElBI-Spb, 2011 (in Russian)].
14. Патологическая анатомия: национальное руководство. Под ред. М.А. Пальцева, Л.В. Кактурского, О.В. Зайратьянца. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; с. 58-9. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970419922.html>. Ссылка активна на 18.05.2021 [Patologicheskaiia anatomiia: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. MA Paltseva, LV Kaktursky, OV Zayratyantsa. Moscow: GEOTAR-Media, 2011; p. 58-9. Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970419922.html>. Accessed: 18.05.2021 (in Russian)].
15. van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(1):144-66. DOI:10.1128/cmr.13.1.144-166.2000
16. Brandtzaeg P. Pathogenesis and pathophysiology of invasive meningococcal disease. In: Frosch M, Maiden M, eds. Handbook of Meningococcal Disease. Weinheim: Wiley-VGH-Verlag, 2006; p. 427-80. DOI:10.1002/3527608508.ch21
17. Покровский В.И., Фаворова Л.А., Костюкова Н.Н. Менингококковая инфекция. М.: Медицина, 1976 [Pokrovsky VI, Favorova LA, Kostyukova NN. Meningokokkovaia infektsiia. Moscow: Meditsina, 1976 (in Russian)].
18. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet.* 2006;367:397-403. DOI:10.1016/S0140-6736(06)67932-4
19. Kristinsson SY, Gridley G, Hoover RN, et al. Long-term risks after splenectomy among 8,149 cancer-free American veterans: a cohort study with up to 27 years follow-up. *Haematologica.* 2014;99(2):392-8. DOI:10.3324/haematol.2013.092460
20. Жданов К.В., Коваленко А.Н., Чирский В.С., и др. Клинико-патоморфологическая характеристика менингококковой инфекции с летальным исходом у лиц молодого возраста. *Военно-медицинский журнал.* 2020;341(12):35-40 [Zhdanov KV, Kovalenko AN, Chirsky VS, et al. Clinical and pathomorphological characteristics of meningococcal infection with a fatal outcome in young people. *Military Medical Journal.* 2020;341(12):35-40 (in Russian)]. DOI: 10.17816/RMMJ82385
21. Gore I, Saphir Q. Myocarditis, a classification of 1402 cases. *Am Heart J.* 1947;34:827-31
22. Hardman JM. Fatal meningococcal infections: the changing pathologic picture in the '60's. *Mil Med.* 1968;133(12):951-64.

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU

Влияние вакцинации пневмококковыми вакцинами на повторные пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Г.А. Игнатова, В.Н. Антонов✉

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

Аннотация

Обоснование. Внебольничная пневмония (ВБП) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) являются одними из основных причин смертности в мире и приводят к большим экономическим потерям для системы здравоохранения всех стран. В настоящее время регистрируется рост числа случаев повторных пневмоний, как в целом в популяции, так и, в частности, у пациентов с ХОБЛ. Одним из наиболее важных факторов риска развития пневмонии является предыдущий эпизод перенесенной ВБП. Потенциальными факторами риска рецидивирующей пневмонии являются сопутствующие заболевания, такие как сердечная недостаточность, ХОБЛ, сахарный диабет, неврологические расстройства, дисфункция глотания, иммунодефицитные состояния.

Цель. Провести ретроспективный анализ влияния вакцинопрофилактики конъюгированной пневмококковой вакциной (ПКВ13) и полисахаридной пневмококковой вакциной (ППВ23) на риск развития повторных пневмоний у больных ХОБЛ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование всего включены 302 пациента мужского пола. При анализе данных учитывался факт развития пневмонии любой этиологии в течение 5-летнего срока наблюдения. За рецидивирование пневмоний принималось 2 и более эпизодов ВБП в год. Для вакцинопрофилактики использовались 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина Превенар-13 и 23-валентная полисахаридная вакцина Пневмо23. Рассчитан относительный риск развития события. Использовался доверительный интервал 95%.

Результаты и заключение. Ретроспективный анализ показал, что, во-первых, ВБП является достаточно частым осложнением течения ХОБЛ: исходно средний процент случаев ВБП составил 19,3%. Во-вторых, риск развития повторных эпизодов пневмонии остается достаточно высоким у невакцинированных пациентов и имеет тенденцию к увеличению в течение 5 лет: с 17 до 22%. В-третьих, применяемые пневмококковые вакцины по-разному влияют на риск рецидивирования пневмоний у пациентов с ХОБЛ, достоверное снижение числа повторных пневмоний наблюдается только при применении конъюгированной вакцины.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, повторные пневмонии, вакцинопрофилактика, конъюгированная пневмококковая вакцина

Для цитирования: Игнатова Г.А., Антонов В.Н. Влияние вакцинации пневмококковыми вакцинами на повторные пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив. 2022;94(11):1257–1261. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201932 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Impact of vaccination with pneumococcal vaccines on recurrent pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov✉

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Abstract

Background. Community-acquired pneumonia (CAP) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are among the main causes of mortality worldwide, and, in addition, they also lead to great economic losses for the health system of all countries. Currently, there is an increase in cases of recurrent pneumonia, both in the general population and, in particular, in patients with COPD. One of the most important risk factors for the development of pneumonia is the previous episode of CAP. Potential risk factors for recurrent pneumonia are concomitant diseases such as heart failure, COPD, diabetes mellitus, neurological disorders, swallowing dysfunction, immune deficiency.

Aim. To conduct a retrospective analysis of the effect of vaccine prophylaxis with conjugated pneumococcal vaccine (PCV13) and polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV23) on the risk of recurrent pneumonia in patients with COPD.

Materials and methods. A total of 302 male patients were included in the retrospective study. When analyzing the data, the fact of the development of pneumonia of any etiology during the 5th observation period was taken into account. For the recurrence of pneumonia, more than two episodes of CAP were taken during the year. 13-valent conjugated pneumococcal vaccine Prevenar-13 and 23-valent polysaccharide vaccine Pneumo23 were used for vaccine prophylaxis. The relative risk of the event was calculated. A 95% confidence interval was used.

Results and conclusion. A retrospective analysis showed that, firstly, CAP is a fairly frequent complication of COPD: initially, the average percentage of cases of CAP was 19.3%. Secondly, the risk of developing repeated episodes of pneumonia remains quite high in unvaccinated patients and tends to increase within 5 years: from 17 to 22%. Thirdly, the pneumococcal vaccines used have different effects on the risk of recurrent pneumonia in patients with COPD, a significant decrease in the number of recurrent pneumonia is observed only with the use of conjugated vaccines.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, recurrent pneumonia, vaccinoprophyllaxis, conjugated pneumococcal vaccine

For citation: Ignatova GL, Antonov VN. Impact of vaccination with pneumococcal vaccines on recurrent pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(11):1257–1261. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201932

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Антонов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. терапии Института ДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ. Тел.: +7(351)742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3531-3491

Игнатова Галина Львовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии Института ДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ. ORCID: 0000-0002-0877-6554

✉ Vladimir N. Antonov. E-mail: ant-vn@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3531-3491

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

Внебольничная пневмония (ВБП) является одной из основных причин смертности во всем мире и приводит к большим экономическим потерям для системы здравоохранения всех стран [1]. Некоторые группы населения более восприимчивы к развитию ВБП, в первую очередь это пожилые люди и пациенты с хроническими заболеваниями, такими как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, сегодня ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от ХОБЛ умирают около 2,8 млн человек, что составляет 4,8% всех случаев смерти [3]. В поперечном популяционном эпидемиологическом исследовании, проведенном в 12 регионах России (в рамках программы GARD) и включавшем 7164 человека (средний возраст 43,4 года), распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8%, а в общей популяции – 15,3% [4]. Распространенность ХОБЛ II стадии и выше, по данным глобального исследования BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease), среди лиц старше 40 лет составила 10,1%; в том числе для мужчин – 11,8% и для женщин – 8,5% [3].

Клиническое течение ХОБЛ перемежается эпизодами симптоматического ухудшения, называемыми обострениями. ВБП и обострения иногда трудно отличить клинически, в настоящее время не существует четкого консенсуса относительно того, представляют ли они отдельные события или на самом деле являются взаимосвязанными. Клинические исследования показывают, что пациенты с ХОБЛ, госпитализированные с ВБП, имеют более тяжелые симптомы и длительное пребывание в стационаре, в том числе в отделениях интенсивной терапии [5]. Таким образом, проблема ВБП, связанная с ХОБЛ, особенно актуальна, учитывая клинические и экономические аспекты.

Следующей проблемой является увеличение случаев повторных пневмоний, как в целом в популяции, так и, в частности, у пациентов с ХОБЛ. Одним из наиболее важных факторов риска развития пневмонии является предыдущий эпизод перенесенной ВБП [6]. Современных актуальных клинических исследований и публикаций о показателях распространенности и факторах риска эпизодов рецидивирующей пневмонии крайне недостаточно. Сообщалось, что частота рецидивирующей пневмонии в этих исследованиях колеблется от 3,5% в течение 11 лет до 9,4% в течение 3 лет и до 20% рецидива в течение длительного периода наблюдения [7]. Что касается потенциальных факторов риска рецидивирующей пневмонии, основное внимание уделяется сопутствующим заболеваниям, таким как сердечная недостаточность, ХОБЛ, сахарный диабет, неврологические расстройства, дисфункция глотания, иммунный дефицит [6]. Другие исследования выявили

некоторые факторы образа жизни (т.е. хронический алкоголизм, курение), нарушение функционального статуса и прием некоторых лекарств (седативные препараты, ингаляционные или пероральные кортикостероиды) в качестве факторов риска рецидива [8]. Совершенно не изучены протективные факторы, в частности применение вакцинопрофилактики пневмококковыми вакцинами. Наиболее масштабным стало исследование T. Dang и соавт. в 2014 г., которое включало 2709 пациентов, госпитализированных с диагнозом ВБП, период наблюдения за ними составил 5 лет [9]. В выводах авторов указано, что 9% госпитализированных пациентов, переживших эпизод ВБП, будут иметь повторяющийся эпизод в течение следующих 5 лет, а те, у кого есть какие-либо нарушения в функциональном респираторном статусе, по-видимому, подвергаются особенно повышенному риску. Рецидивирующая пневмония достаточно распространена и требует больше внимания в использовании профилактических стратегий после выписки, в частности применения современных пневмококковых вакцин. Пациенты с коморбидным фоном, признаками иммунодефицита требуют более внимательного клинического наблюдения в долгосрочной перспективе [9].

Цель исследования – провести ретроспективный анализ влияния вакцинопрофилактики конъюгированной пневмококковой вакциной (ПКВ13) и полисахаридной пневмококковой вакциной (ППВ23) на риск развития повторных пневмоний у больных ХОБЛ.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование всего включены 302 пациента мужского пола, проходивших лечение или наблюдение в ГБУЗ ОКБ №3 и Городском пульмонологическом центре г. Челябинска в 2012–2017 гг. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев постановки диагноза GOLD-2011 [1]. Средний возраст исследуемых групп составил 63,62 (57,12; 70,11) года, структура пациентов представлена в **табл. 1**.

При анализе данных учитывался факт развития пневмонии любой этиологии в течение 5-летнего срока наблюдения. За рецидивирование пневмоний принималось более 2 эпизодов ВБП в течение года [6].

Для вакцинопрофилактики использовались 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина Превенар-13 и 23-валентная полисахаридная вакцина Пневмо23.

После подтверждения диагноза ХОБЛ пациенты разделены на 3 группы наблюдения. Первую группу ($n=123$) составили больные, вакцинированные ПКВ13. Во 2-ю вошли пациенты с ХОБЛ, наблюдавшиеся в пульмонологическом центре г. Челябинска, но по различным причинам не прошедшие вакцинацию пневмококковыми вакцинами.

Таблица 1. Возрастной состав пациентов

Table 1. Patient age structure

Степень тяжести	Риск	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
		<i>n</i>	возраст	<i>n</i>	возраст	<i>n</i>	возраст
GOLD 1	A	3	62,34 (59,23; 65,45)	4	63,24 (59,10; 67,38)	0	
GOLD 2	B	19	64,31 (59,97; 68,65)	19	65,13 (60,19; 70,07)	6	61,35 (56,23; 66,47)
GOLD 3	C	56	64,51 (60,01; 69,01)	67	65,66 (61,38; 69,94)	10	62,24 (57,05; 67,43)
GOLD 4	D	45	63,11 (58,76; 67,46)	57	65,69 (60,97; 70,41)	16	62,12 (56,56; 67,68)
Итого		123	64,12 (59,23; 69,01)	147	64,75 (59,10; 70,41)	32	61,96 (56,23; 67,68)

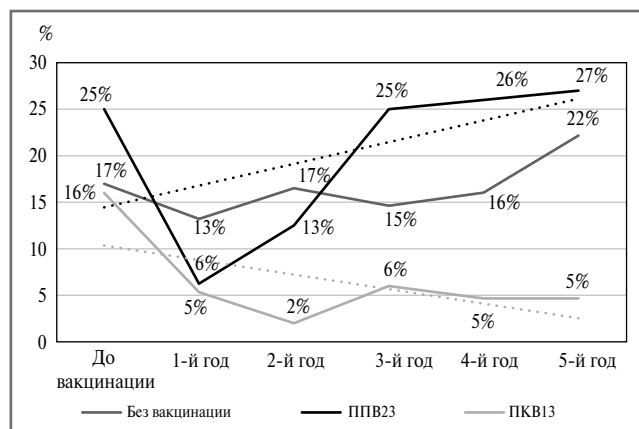


Рис. 1. Динамика случаев развития повторных ВБП в течение 5 лет наблюдения после проведенной вакцинации у пациентов с ХОБЛ.

Fig. 1. The development of repeated out-of-hospital pneumonia during 5 years of observation after vaccination in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

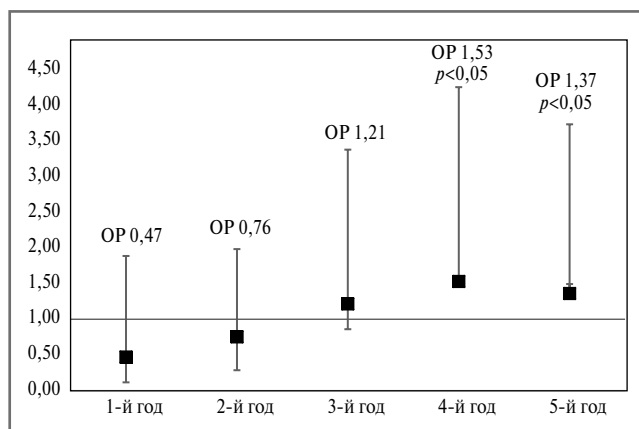


Рис. 2. ОР развития пневмоний у пациентов, вакцинированных ППВ23, против непривитых.

Fig. 2. Relative risk of developing pneumonia in patients vaccinated with polysaccharide pneumococcal vaccine against undeveloped ones.

Группа наблюдения составила 147 больных. Третью группу составили 32 пациента, вакцинированных ППВ23 (рис. 1).

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа Statistica для WINDOWS 13. Использовался *t*-test, с неравными дисперсиями, 3-хвостовой. При анализе связей внутри групп применялся линейный парный коэффициент корреляции К. Пирсона. Рассчитан относительный риск (ОР) развития события. Использовался доверительный интервал 95%.

Результаты

Как видно из представленного материала, во всех 3 группах преобладали тяжелые формы заболевания и фенотип частых обострений. Группы сопоставимы по возрастному составу и структуре степени тяжести. Анализ лекарственной терапии показал, что в исследуемых группах всем пациентам назначена бронходилатационная терапия согласно Федеральным клиническим рекомендациям. В 10% случаев больные принимали тройную комбинацию, включающую ингаляционные кортикостероиды.

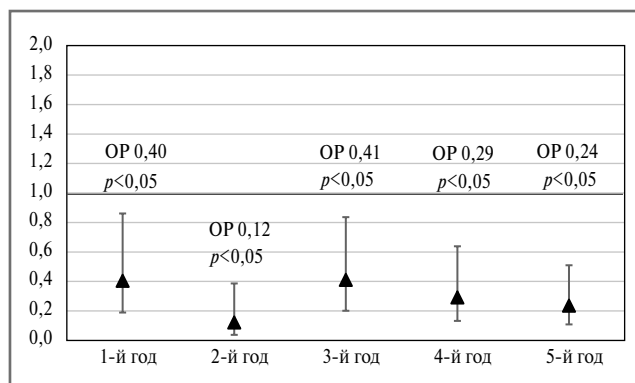


Рис. 3. ОР развития пневмоний у пациентов, вакцинированных ПКВ13, против непривитых.

Fig. 3. Relative risk of developing pneumonia in patients vaccinated with pneumococcal vaccine against the undeveloped.

В группе невакцинированных пациентов статистически значимой динамики случаев развития пневмоний не выявлено. В первый год наблюдения снижение с 17 до 13% можно объяснить коррекцией базисной терапии. В дальнейшем отмечается отсутствие положительной динамики и рост до 22% через 5 лет. Кроме того, при анализе количества случаев повторных пневмоний внутри группы также не отмечено статистической разницы: 17% пациентов имели до 2 эпизодов в начале наблюдения и 19% через 5 лет; у 13% больных зарегистрировано 3 случая ВБП при исходном анализе и 15% – в течение периода наблюдения.

В группе вакцинированных полисахаридной 23-валентной вакциной отмечалась статистически значимая динамика снижения случаев развития пневмонии только в 1-й год после вакцинации с 25 до 6%. Начиная уже со 2-го года наблюдения регистрировалось увеличение случаев ВБП до 13%, что в 2,2 раза выше результатов 1-го года динамического наблюдения. На 3-м году отмечается возвращение уровня заболеваемости пневмониями к исходным значениям и рост до 26 и 27% к 4 и 5-му годам наблюдения соответственно. Таким образом, начиная с 3-го года отчетливо прослеживается практически полная утрата клинической эффективности ППВ23. При анализе числа случаев повторных пневмоний внутри группы отмечается увеличение 2 эпизодов ВБП с 13 до 22%, а 3 случаев в год – с 6 до 19%. Данный факт требует дальнейшего изучения и обсуждения. В данном исследовании это возможно объяснить малой численностью группы в 32 пациента.

В группе вакцинированных ПКВ13 наблюдаются статистически значимое снижение заболеваемости ВБП с 16 до 5% в 1-й год после вакцинации и дальнейшее плато на уровне 5% в течение всего 5-летнего периода наблюдения. Кроме того, подобная же тенденция зарегистрирована и при анализе числа повторных пневмоний внутри группы: снижение числа 2 эпизодов в год с 5 до 0–1% на протяжении 5 лет, при отсутствии регистрации 3 и более эпизодов пневмоний.

В исследовании проведен анализ ОР развития ВБП у непривитых пациентов по сравнению с использованием любой пневмококковой вакцины, а также данный показатель между группами пациентов, использовавших вакцинацию либо ППВ23, либо ПКВ13 (рис. 2, 3).

Исходя из полученных данных анализа, начиная с 3-го года наблюдения риск развития ВБП у пациентов, перенесших вакцинацию ППВ23, начинает превышать таковой у

непривитых пациентов, что по логике требует повторной вакцинации или включения других схем, в частности добавление в план вакцинации ПКВ13.

Предыдущей тенденции не наблюдается при использовании в качестве инициальной вакцины ПКВ13. В данном случае отчетливо констатируется снижение риска развития пневмонии у пациентов после применения ПКВ13 на протяжении всего срока наблюдения.

Подобные показатели видны и при сравнении ПКВ13 и ППВ23: статистически незначимые различия в 1-й год наблюдения (ОР 0,64), значительное, статистически значимое снижение риска начиная со 2-го года (ОР 0,16) и поддержание стабильно низкого риска до 5-го года наблюдения (рис. 4).

Обсуждение

Ретроспективный анализ показал, что, во-первых, ВБП являются достаточно частым осложнением течения ХОБЛ: исходно средний показатель заболеваемости ВБП составил 19,3%. Во-вторых, риск развития повторных эпизодов пневмонии остается достаточно высоким у невакцинированных пациентов и имеет тенденцию к увеличению в течение 5 лет: с 17 до 22%. В-третьих, применяемые пневмококковые вакцины по-разному влияют на риск рецидивирования пневмоний у пациентов с ХОБЛ, достоверное снижение числа повторных пневмоний наблюдается только при применении конъюгированных вакцин.

Применение ППВ23 достоверно снижает риск развития ВБП только в 1-й год после вакцинации, а далее ее клинические эффекты нивелируются. Данный факт позволяет сделать вывод, что использование моновакцинации ППВ23 целесообразно только для решения краткосрочных задач, но абсолютно неприемлемо для достижения долгосрочного эффекта. Кроме того, проведенный анализ показал, что данная вакцина не влияет и на число повторных пневмоний в 5-летнем горизонте в отличие от применения конъюгированной пневмококковой вакцины, которая статистически достоверно избавляет от риска развития 2–3 и более эпизодов в течение всего периода наблюдения за пациентами.

Отсутствие вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции или неправильно выбранная стратегия вакцинации являются независимым фактором риска для рецидивирующей ВБП.

Заключение

Исходя из методических рекомендаций «Иммунизация взрослых» 2020 г., под редакцией О.М. Драпкиной, вакцинация против пневмококковой инфекции является приоритетной стратегией Всемирной организации здравоохранения и Правительства РФ. Согласно «Плану мероприятий

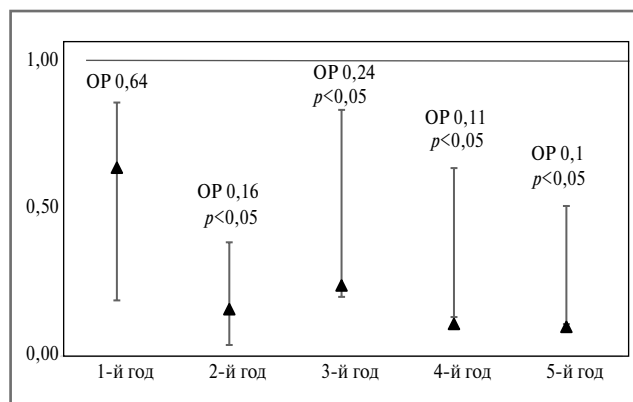


Рис. 4. ОР развития пневмоний у пациентов, вакцинированных ПКВ13 против ППВ23.

Fig. 4. Relative risk of pneumonia in patients vaccinated with pneumococcal vaccine against patients vaccinated with polysaccharide pneumococcal vaccine.

по сокращению смертности от болезней органов дыхания», принятому в 2015 г., процент лиц, вакцинированных против пневмококковой инфекции из групп риска, должен составлять не менее 10% взрослого населения. Приоритетом в вакцинопрофилактике является использование конъюгированных пневмококковых вакцин [10, 11].

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

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

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

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

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

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

Список сокращений

ВБП – внебольничная пневмония

ОР – относительный риск

ПКВ13 – конъюгированная пневмококковая вакцина

ППВ23 – полисахаридная пневмококковая вакцина

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Williams NP, Coombs NA, Johnson MJ, et al. Seasonality, risk factors and burden of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database study using linked health care records. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:313-22. DOI:10.2147/COPD.S121389
- Millett ER, Quint JK, Smeeth L, et al. Incidence of community-acquired lower respiratory tract infections and pneumonia among older adults in the United Kingdom: a population-based study. *PLoS One*. 2013;8(9):e75131. DOI:10.1371/journal.pone.0075131

3. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2021 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2. Ссылка активна на 29.09.2022 [Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh. Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii, 2021 g. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2. Accessed: 29.09.2022 (in Russian)].
4. Chuchalin AG, Khaltayev N, Antonov NS, et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD*. 2014;12:963-74. DOI:10.2147/copd.s67283
5. Niu Y, Xing Y, Li J, et al. Effect of Community-Acquired Pneumonia on Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD. *J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;18(4):417-24. DOI:10.1080/15412555.2021.1950664
6. Garcia-Vidal C, Carratalà J, Fernández-Sabé N, et al. Aetiology of, and risk factors for, recurrent community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(11):1033-8. DOI:10.1111/j.1469-0691.2009.02918.x
7. Johnstone J, Eurich DT, Majumdar SR, et al. Long-term morbidity and mortality after hospitalization with community-acquired pneumonia: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87:329-34. DOI:10.1097/md.0b013e318190f444
8. Ekdahl K, Braconier JH, Roloff J. Recurrent Pneumonia: A Review of 90 Adult Patients. *Scand J Infect Dis*. 1992;24(1):71-6. DOI:10.3109/00365549209048403
9. Dang TT, Eurich DT, Weir DL, et al. Rates and Risk Factors for Recurrent Pneumonia in Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: Population-Based Prospective Cohort Study With 5 Years of Follow-up. *Clin Infect Dis*. 2014;59(1):74-80. DOI:10.1093/cid/ciu247
10. Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н., и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. *Пульмонология*. 2019;29(1):19-34 [Chuchalin AG, Briko NI, Avdeev SN, et al. Federal Clinical Guidelines on Preventive Vaccination Against Pneumococcal infections in Adults. *Pulmonologiya*. 2019;29(1):19-34 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34
11. Драпкина О.М., Брико Н.И., Костинов М.П., и др. Иммунизация взрослых. Методические рекомендации. М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2020 [Drapkina OM, Briko NI, Kostinov MP, et al. Immunizatsiya vzroslykh. Metodicheskie rekomendatsii. M.: FSBI "NMIC TPM" of the Ministry of Health of Russia, 2020 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

Энисамия йодид – влияние на ключевые компоненты воспалительного процесса при ОРВИ

Е.Н. Карева^{1,2}, Т.А. Федотчева^{✉1}, А.В. Семейкин¹, Н.А. Кочина¹, Е.В. Красношок^{1,2}, Н.Л. Шимановский¹

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

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

Аннотация

Цель. Обосновать перспективность применения противовирусного средства энисамия йодида (Нобазита) для регуляции ключевых воспалительных компонентов при острых респираторных инфекциях (ОРВИ), изучить роль циклооксигеназ (ЦОГ-1 и/или ЦОГ-2), транскрипционного ядерного фактора (NF-κB), трансформирующего ростового фактора (TGFβ), противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов ИЛ-4, 10) и провоспалительных цитокинов ИЛ-1, 6, 8, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) в реализации фармакологической активности этого препарата.

Материалы и методы. Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени определяли экспрессию генов, методом иммуноферментного анализа – концентрацию ИЛ, спектрофотометрическим методом (МТТ-тест) оценивали жизнеспособность мононуклеарной фракции крови (МНФК). Оксидантную активность МНФК оценивали хемилюминесцентным методом.

Результаты. Энисамия йодид в концентрации 10 мкМ (соответствует рекомендованной терапевтической дозе при однократном приеме внутрь) снижал экспрессию генов, кодирующих ЦОГ-1, 2, NF-κB, TGFβ, ИЛ-1, 6, в стимулированных фитогемагглютинином МНФК здоровых доноров в среднем на 48% ($p \leq 0,05$). Повышение концентрации энисамия йодида до 50 мкМ не вызывало дальнейшего снижения экспрессии генов провоспалительных цитокинов. При этом энисамия йодид стимулировал секрецию мононуклеарами противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в среднем на 20–50%. Энисамия йодид во всем диапазоне исследуемых концентраций (10–100 мкМ) не снижал жизнеспособность макрофагов, но ингибировал их оксидантную активность (максимальное значение интенсивности хемилюминесценции) в среднем на 55% ($p \leq 0,05$).

Заключение. Противовоспалительное действие энисамия йодида может быть связано с ингибированием экспрессии генов, кодирующих ЦОГ-1, 2, NF-κB, ИЛ-1, 6, TGFβ, но увеличением экспрессии мРНК и продукции ИЛ-10. В противовоспалительную активность энисамия йодида дополнительный вклад вносит наличие у него антиоксидантной и антирадикальной активности. Отсутствие влияния энисамия йодида (10–100 мкМ) на жизнеспособность МНФК свидетельствует о его безопасности для клеток иммунной системы, целесообразности использования для подавления воспалительных реакций при острых респираторных вирусных инфекциях, восстановления качества жизни пациентов и возможности применения Нобазита в качестве эффективного средства в терапии острых респираторных вирусных инфекций различной этиологии.

Ключевые слова: энисамия йодид, ЦОГ-1, ЦОГ-2, NF-κB, ИЛ-10, МНФК, антиоксидантная активность, *in vitro*, полимеразная цепная реакция, иммуноферментный анализ

Для цитирования: Карева Е.Н., Федотчева Т.А., Семейкин А.В., Кочина Н.А., Красношок Е.В., Шимановский Н.Л. Энисамия йодид – влияние на ключевые компоненты воспалительного процесса при ОРВИ. Терапевтический архив. 2022;94(11):1262–1267. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201961

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Федотчева Татьяна Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. молекулярной фармакологии и радиобиологии им. акад. П.В. Сергеева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел. +7(916)935-31-96; e-mail: tfedotcheva@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4998-9991

Карева Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. молекулярной фармакологии и радиобиологии им. акад. П.В. Сергеева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; проф. каф. фармакологии Института биодизайна и моделирования сложных систем Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». ORCID: 0000-0002-9441-3468

Семейкин Александр Владимирович – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. НИЛ молекулярной фармакологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-8978-7764

Кочина Наталия Андреевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИЛ молекулярной фармакологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-7748-0071

Красношок Екатерина Вадимовна – ст. лаб. каф. молекулярной фармакологии и радиобиологии им. акад. П.В. Сергеева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ассистент каф. фармакологии Института биодизайна и моделирования сложных систем Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». ORCID: 0000-0003-3538-1977

Шимановский Николай Львович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. молекулярной фармакологии и радиобиологии им. акад. П.В. Сергеева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-8887-4420

✉ Tatiana A. Fedotcheva. E-mail: tfedotcheva@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4998-9991

Elena N. Kareva. ORCID: 0000-0002-9441-3468

Aleksandr V. Semeikin. ORCID: 0000-0002-8978-7764

Natalia A. Kochina. ORCID: 0000-0001-7748-0071

Ekaterina V. Krasnoshchok. ORCID: 0000-0003-3538-1977

Nikolai L. Shimanovskii. ORCID: 0000-0001-8887-4420

The mechanisms of anti-inflammatory action of enisamium iodide

Elena N. Kareva^{1,2}, Tatiana A. Fedotcheva^{✉1}, Aleksandr V. Semeikin¹, Natalia A. Kochina¹, Ekaterina V. Krasnoshchok^{1,2}, Nikolai L. Shimanovskii¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. The role of cyclooxygenases (COX-1 and/or COX-2), transcription nuclear factor NF- κ B, anti-inflammatory cytokines – TGF1b, IL-4, IL-10 and pro-inflammatory cytokines IL-1, IL-6 were studied to substantiate the expediency of antiviral agent enisamium iodide (Nobazit) using to regulate key inflammatory components in acute respiratory infections, IL-8, TNF-alpha in the realization of the pharmacological activity of this drug.

Materials and methods. Gene expression was determined by real-time RT-PCR, the concentration of interleukins was determined by ELISA, and the viability of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) was assessed by the MTT spectrophotometric method. The chemiluminescence method was used to assess PBMC oxidant activity.

Results. Enisamium iodide (10 μ M) reduced mRNA levels of COX-1, COX-2, NF- κ B, TGF1b, IL-1, IL-6 in stimulated PBMC of healthy donors by an average of 48% ($p \leq 0.05$). At 5 times higher concentration, 50 μ M, enisamium iodide suppressed the expression of these genes by an average of 43% ($p \leq 0.05$). At a concentration of 100 μ M, enisamium iodide reduced the expression of COX-2, TGF1b, IL-1, IL-6 by an average of 47% ($p \leq 0.05$). At a concentration of 10 μ M, enisamium iodide stimulated the secretion of IL-10 by mononuclear cells by 1.2 times, $p \leq 0.05$. The tested drug at a concentration of 50 μ M did not affected on the concentration of IL-1, IL-4, IL-8 and TNF-alpha, but significantly stimulated the production of IL-10 by 1.5 times, $p \leq 0.05$. The chemiluminescence method revealed that enisamium iodide in the entire concentration range (10–100 μ M) does not reduce the viability of macrophages, but inhibits their oxidative activity (maximum value of CL intensity) by an average of 55% ($p \leq 0.05$).

Conclusion. The anti-inflammatory effect of enisamium iodide at a concentration of 10 μ M may be associated with inhibition of the expression of COX-1, 2, NF- κ B, IL-1, IL-6, TGF1b and an increase in the expression and production of IL-10. An additional contribution to the anti-inflammatory activity of enisamium iodide is made by its antioxidant and antiradical activity. The absence of the effect of enisamium iodide (10–100 μ M) on the viability of PBMC indicates its safety for the cells of the immune system and the expediency of using it to suppress inflammatory reactions in acute respiratory infections, restore the quality of life of patients and the possibility of using Nobazit as an effective agent for treatment of these infections of various etiologies.

Keywords: enisamium iodide, COX-1, COX-2, IL-10, PBMC, antioxidant activity, in vitro, RT-PCR, ELIS

For citation: Kareva EN, Fedotcheva TA, Semeikin AV, Kochina NA, Krasnoshchok EV, Shimanovskii NL. The mechanisms of anti-inflammatory action of enisamium iodide. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(11):1262–1267. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201961

Введение

Лечение острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) остается одной из актуальных проблем современной медицины. Особо опасные инфекции, такие как грипп и новая коронавирусная инфекция, на основании симптомов на начальных стадиях заболевания невозможно идентифицировать без лабораторного подтверждения. В связи с особенностями жизненного цикла вирусов начало терапии ОРВИ нельзя откладывать, при этом возможность провести лабораторный анализ есть не всегда, а в некоторых случаях это занимает несколько суток. В этой ситуации применение препаратов узкого спектра действия (например, осельтамивира – ингибитора нейраминидазы, противогриппозного средства) не будет эффективным против других респираторных вирусов. Кроме того, нельзя оставлять без фармакологической помощи пациентов, имеющих диагноз ОРВИ, не относящийся к гриппу или COVID-19, поскольку в этих условиях сохраняется опасность присоединения бактериальных осложнений, особенно у пациентов групп риска.

Терапию ОРВИ следует начинать сразу после появления первых симптомов заболевания препаратами широкого спектра противовирусной активности (интерферонами, умифеновиром, энисамия йодидом). Препараты интерферонов в период эпидемии эффективны для профилактики заболевания, но не всегда для его лечения. Так, сами вирусы гриппа являются мощными индукторами интерферонов, и поэтому терапевтический потенциал этих препаратов после заболевания гриппом резко снижен (по крайней мере в первые 2–3 дня заболевания). Широким спектром противовирусной активности обладают умифеновир и энисамия йодид. Однако для умифеновира нехарактерна противовоспалительная активность, которая крайне полезна при респираторных инфекциях. Энисамия йодид проявляет выраженную противовоспалительную активность, подтвержденную в клинической практике и в эксперименте, но точные молекулярные механизмы такого действия препарата до конца не изучены.

Энисамия йодид (N-метил-4-бензилкарбамидопиридина йодид) – противовирусное средство, производное изоникотиновой кислоты (Нобазит, Россия), ингибирует репликацию широкого спектра респираторных вирусов человека [1], имеет зарегистрированные показания: лечение гриппа и других ОРВИ, в т.ч. в составе комплексной терапии [2].

В экспериментах *in vivo* установлено, что энисамия йодид не только обладает противовирусной активностью, но и оказывает противовоспалительный и жаропонижающий эффекты, сокращает длительность проявления клинических симптомов, улучшая тем самым качество жизни больных ОРВИ и ускоряя процесс выздоровления [3]. Энисамия йодид снижает уровень фактора некроза опухолей α (ФНО- α) в плазме крови и способствует увеличению количества Th-лимфоцитов 1-го типа, контролирующих специфические противовирусные реакции [4, 5]. Противовоспалительная эффективность энисамия йодида в форме назального спрея (10 мг/мл) также была показана в экспериментах *in vivo* на животных, на модели экспериментального риносинусита у кроликов. Гистоморфологическое исследование выявило значительное уменьшение признаков воспаления в эпителии носовых полостей и слизистой оболочки придаточных пазух носа кроликов в результате применения энисамия йодида [6]. Поэтому можно полагать, что препарат демонстрирует эффективность не только при системном применении, но и при местном, для которого не требуется образование метаболитов.

При изучении противовоспалительной активности энисамия йодида на экспериментальной модели воспаления, индуцированного зимозаном, был выявлен антиэкссудативный эффект исследуемого препарата, не уступающий по силе препарату сравнения ибупрофену [7].

При оценке противовоспалительной эффективности энисамия йодида на модели острого воспаления у крыс, вызванного введением 3% раствора λ -каррагинина под подошвенный апоневроз задней конечности, установлено, что применение препарата приводит к дозозависимому уменьшению отека и

снижению болевой чувствительности животных спустя 24 и 48 ч после индукции воспаления [8]. Препарат сравнения ибупрофен показал идентичные противовоспалительные эффекты с той разницей, что время их наступления было раньше, чем у энисамия йодида. В результате проведенного исследования обнаружено не только противовоспалительное, но и анальгетическое действие энисамия йодида. Разница в сроках проявления эффектов, вероятно, говорит о различных механизмах противовоспалительного и анальгетического действий энисамия йодида и ибупрофена.

Имеющиеся данные свидетельствуют о широком спектре противовоспалительных эффектов энисамия йодида, не уступающих по силе таковым классических нестероидных противовоспалительных средств, однако механизмы его противовоспалительного действия до конца не ясны. В частности, не выяснена роль энисамия йодида в регуляции уровня циклооксигеназ (ЦОГ-1 и/или ЦОГ-2), транскрипционного ядерного фактора (NF-κB), противовоспалительных цитокинов [трансформирующего ростового фактора (TGFβ), интерлейкинов (ИЛ)-4, ИЛ-10] и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 6, 8, ФНО-α), которые формируют интегральную воспалительную реакцию [9].

Для выяснения молекулярных механизмов противовоспалительного действия энисамия йодида необходимо изучить его прямое действие (в условиях *in vitro*) на экспрессию генов медиаторов и ингибиторов воспаления (ЦОГ-1, 2, NF-κB, TGFβ, ИЛ-1, 6, 10), оценить его влияние на продукцию мононуклеарными клетками периферической крови (МНФК) провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 8, ФНО-α) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, 10), а также исследовать влияние энисамия йодида на оксидантную активность МНФК и их жизнеспособность. МНФК содержат моноциты – основные клетки моноцитарно-макрофагальной системы, включающие также макрофаги, дендритные клетки и их костномозговые клетки-предшественники [10].

Материалы и методы

Для проведения исследования производили забор цельной донорской крови (доноры – здоровые женщины, возраст 26–43 года), из которой впоследствии выделяли мононуклеарную фракцию по методу Воуиш (1968 г.), основанному на седиментации в одноступенчатом градиенте плотности фикола. Состав фракции в среднем: Т-лимфоциты – 52,8±3,5%, В-лимфоциты – 5,7±1,02%, моноциты – 8,1±0,8%, что находится в пределах референсных значений. Одним из наиболее информативных методов оценки показателей клеточного иммунитета является исследование функционального состояния лимфоцитов, которое определяют по пролиферативному ответу клеток на митогены или антигены. В данном исследовании использовали митоген фитогемагглютинин-П (ФГА, серия 88/4, ООО НПП «ПанЭКО»); 1 мг ФГА разводили в 1 мл среды DMEM (ООО НПП «ПанЭКО») + амфотерицин В (производитель ООО «Биохимик», Саранск, Россия) + гентамицин (ООО НПП «ПанЭКО»). Раствор (50 мкл) добавляли в пробы с МНФК и питательной средой (450 мкл среда DMEM + амфотерицин В + гентамицин + 50 мкл эмбриональной бычьей сыворотки) до общего объема 500 мкл для достижения конечной концентрации ФГА 0,1 мг/мл, инкубировали в течение 48 ч в термостате при 37,0°C с исследуемыми лекарственными веществами – энисамия йодидом (исследуемый препарат Нобазит, ОАО «Авексима», Россия, субстанция – порошок) в концентрациях 10, 50 и 100 мкМ и мелоксикамом (препарат сравнения, «Канонфарма», Россия) в концентрации 0,0015 мг/мл. Так как средняя суточная доза мелоксикама для человека составляет 7,5 мг, в экспери-

Таблица 1. Последовательность нуклеотидов в праймерах для определения экспрессии генов для ПЦР
Table 1. Sequence of nucleotides in primers to determine gene expression for PCR

Ген	Up	Low
<i>GAPDH</i>	gaa-ggt-gaa-ggt-cgg-agt	gaa-gat-ggt-gat-ggg-att-tcc
<i>ЦОГ-1</i>	cag-acg-acc-cgc-ctc-atc-ctc-ata-g	gcc-tca-acc-cca-tag-tcc-acc-aac-a
<i>ЦОГ-2</i>	tgg-gaa-gcc-ttc-tct-aac-ctc-tcc-t	ctt-tga-ctg-tgg-gag-gat-aca-tct-c
<i>NF-κB</i>	tac-tct-ggc-gca-gaa-att-agg-tc	ctg-tct-cgg-agc-tcg-tct-att-tg
<i>TGFβ</i>	tac-ctg-aac-ccg-tgt-tgc-tc	ggt-gct-gag-gta-tcg-cca-gg
<i>ИЛ-1</i>	aaa-cag-atg-aag-tgc-tcc-ttc-cag-g	tgg-aga-aca-cca-ctt-gtt-gct-cca
<i>ИЛ-6</i>	aac-ctg-aac-ctt-cca-aag-atg-g	tct-ggc-ttg-ttc-ctc-act-act
<i>ИЛ-10</i>	agg-gca-ccc-agt-ctg-aga-aca	cgg-cct-tgc-tct-tgt-ttt-cac

ментах использовали конечную концентрацию 0,0015 мг/мл. В качестве контроля применяли МНФК, инкубированные с ФГА без лекарственных средств с добавлением питательной среды (среда DMEM + амфотерицин В + гентамицин + эмбриональная бычья сыворотка).

По окончании инкубации супернатант использовали для определения уровня цитокинов (иммуноферментным анализом), из клеток выделяли мРНК с помощью комплекта реагентов «РИБО-преп» (Amplisens, Россия) согласно инструкции производителя. Далее проводили реакцию обратной транскрипции с помощью набора ОТ-1 (ООО «Синтол»). Исследование влияния энисамия йодида на уровень экспрессии генов *ЦОГ-1*, *2*, *NF-κB*, *TGFβ*, *ИЛ-1*, *6*, *10* проводили с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). Для постановки эксперимента использовали набор готовых реактивов для ПЦР «Реакционная смесь 2,5х для проведения ПЦР-РВ в присутствии SYBR Green I» на приборе iCycler iQ5 real-time PCR (BioRad, США). В качестве контрольного гена (гена домашнего хозяйства) использовали ген *Gapdh* (глицеральдегидфосфатдегидрогеназа). Последовательности праймеров представлены в **табл. 1**.

Для определения уровней экспрессии генов использовали величины $0,5^{-\Delta Ct}$, где пороговое число циклов (Ct) – число циклов ПЦР, при котором флуоресценция превышает пороговое значение (для выявления достоверных различий между группами данных), и $2^{-\Delta\Delta Ct}$ [для выяснения кратности различий, где $\Delta Ct = Ct$ (искомого гена) – Ct (*GAPDH*) и $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct$ (образец) – ΔCt (контроль)].

Исследование влияния энисамия йодида на продукцию МНФК про- и противовоспалительных цитокинов проводили с помощью готовых наборов реагентов иммуноферментного анализа (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Измеряли величину оптической плотности растворов в лунках стрипов на спектрофотометре вертикального сканирования при длине волны 450 нм.

Исследование влияния энисамия йодида на оксидантную активность МНФК и их жизнеспособность производилось на хемилюминиметре Lum-100 («ДиСофт», Россия) и с помощью спектрофотометрического метода (MTT-теста). Данные анализировали в программе PowerGraph.

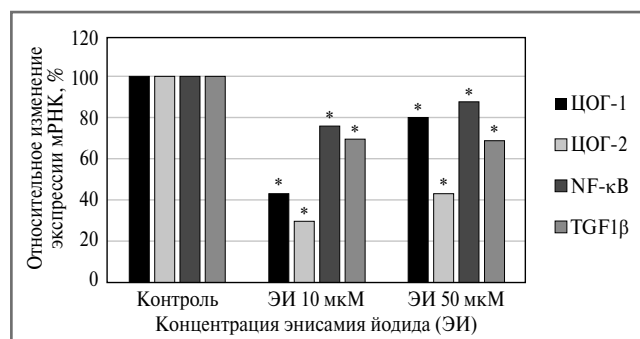


Рис. 1. Влияние энисамия йодида (10 и 50 мкМ) на экспрессию мРНК ЦОГ-1, 2, NF-κB, TGF1β в МНФК, стимулированных ФГА (инкубация 48 ч).

* Отличия от контроля достоверны при $p < 0,05$. Представлены данные 6 независимых экспериментов.

Fig. 1. The influence of the enisamium iodide (10 and 50 μM) on the expression of the mRNA of COX-1, 2, NF-κB, TGF1β in the mononuclear blood fraction stimulated by phytohemagglutinin (incubation 48 h).

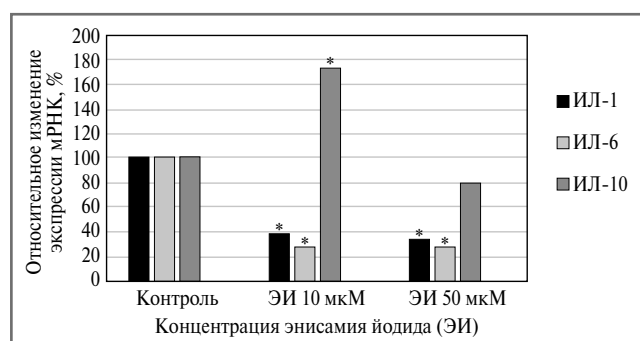


Рис. 2. Влияние энисамия йодида в концентрациях 10 и 50 мкМ на экспрессию мРНК ИЛ-1, 6, 10 в ФГА-стимулированных МНФК при инкубации в течение 48 ч.

* Отличия от контроля достоверны при $p < 0,05$. Представлены данные 6 независимых экспериментов.

Fig. 2. The influence of enisamium iodide in concentrations of 10 and 50 μM on the expression of mRNA IL-1, 6, 10 in phytohemagglutinin-stimulated mononuclear blood fractions, at incubation within 48 h.

Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 10.0. Нормальность распределения данных проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Дальнейшую обработку проводили методами непараметрической статистики с применением U-критерия Манна–Уитни и Краскела–Уоллеса (ANOVA). Различия между группами считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Первая задача данного исследования – оценка уровня мРНК генов ЦОГ-1, 2, NF-κB, TGF1β в МНФК после их инкубации с энисамия йодидом. Энисамия йодид в концентрации 10 мкМ (соответствует рекомендованной терапевтической дозе при однократном приеме внутрь) подавляет экспрессию мРНК ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в МНФК *in vitro*, что может приводить к снижению синтеза простагландинов и развитию противовоспалительного, анальгетического и жаропонижающего эффектов (рис. 1, 2).

Как видно из представленных данных (см. рис. 1), в МНФК, стимулированных ФГА, энисамия йодид снижает

экспрессию мРНК ЦОГ-1, 2, NF-κB, TGF1β в концентрации 10 мкМ (в среднем на 42, 67, 23 и 24%) и 50 мкМ (на 19, 57, 12 и 31%) соответственно.

Следующим этапом исследования было изучение влияния энисамия йодида на экспрессию ИЛ-1, 6, 10 в ФГА-стимулированных МНФК при инкубации 48 ч.

Как видно из данных рис. 2, экспрессия ИЛ-1 и ИЛ-6 подавляется при действии энисамия йодида. В концентрации 10 мкМ энисамия йодид подавляет экспрессию ИЛ-1 на 62%, 50 мкМ – на 67%. В концентрации 10 мкМ энисамия йодид подавляет экспрессию ИЛ-6 на 72%, 50 мкМ – на 73%. Экспрессия ИЛ-10 повышается в присутствии энисамия йодида в концентрации 10 мкМ на 73% ($p < 0,05$).

Имеются данные, что индометацин в концентрации 10 мкМ подавляет экспрессию ИЛ-6 в МНФК, обработанных липополисахаридом, на 83% [11], что соответствует выявленной нами степени ингибирования экспрессии медиаторов воспаления энисамия йодидом в аналогичной концентрации.

При оценке влияния энисамия йодида на продукцию МНФК провоспалительных цитокинов ИЛ-1, 8, ФНО-α и противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, 10 мы использовали препарат сравнения мелоксикам в концентрации 0,0015 мг/мл (42 мкМ), что соответствует суточной дозе для человека 7,5 или 15 мг внутримышечно, $C_{max} 1-3$ мкг/мл.

Было показано, что ни энисамия йодид во всех исследованных концентрациях, ни препарат сравнения мелоксикам статистически достоверно не влияли на концентрацию ИЛ-1, 8 и ФНО-α в инкубационной среде ФГА-стимулированных МНФК. Однако в концентрации 50 мкМ энисамия йодид достоверно повышает выработку ИЛ-10 в 1,5 раза (рис. 3).

Полученные данные демонстрируют, что ФГА вызывал повышение уровня ИЛ-10 почти в 10 раз (см. рис. 3). На фоне индукции ФГА мелоксикам в концентрации 0,0015 мг/мл вызывал достоверно значимое снижение уровня ИЛ-10 – в 4 раза. Энисамия йодид в концентрации 50 мкМ достоверно увеличил уровень ИЛ-10 – в 1,5 раза. Этот результат указывает на различное влияние мелоксикама и энисамия йодида на выработку ИЛ-10. Так как ИЛ-10 является доминантным противовоспалительным цитокином [12], увеличение его продукции сопровождается снижением избыточной воспалительной реакции, которая встречается при вирусных инфекциях.

Согласно полученным данным механизмы противовоспалительного действия энисамия йодида могут быть связаны с ингибированием экспрессии мРНК генов ИЛ-1, 6, TGF1β и увеличением экспрессии и продукции ИЛ-10.

ИЛ-10 является противовоспалительным цитокином, главные функции которого – ограничение и купирование воспалительного процесса [12]. ИЛ-10 угнетает клеточный иммунный ответ, ингибируя синтез Th-лимфоцитов 1-го типа, провоспалительных цитокинов – ИЛ-1α, 1β, 6, 8, 12, ФНО-α, GM-CSF, подавляет эффекторные функции макрофагов, Т-клеток, нейтрофилов, синтез интерферона γ [12]. ИЛ-10 усиливает рост тучных клеток, В-клеточную пролиферацию и секрецию иммуноглобулинов [12]. На экспериментальных моделях ИЛ-10 показал антиинфицирующий эффект с периферическим механизмом действия, вероятно, через ингибирование высвобождения провоспалительных цитокинов ФНО-α и ИЛ-1β [13]. ИЛ-1β индуцирует острофазовые реакции – лихорадку, лейкоцитоз, продукцию и секрецию белков острой фазы, экспрессию интегринов, хемотаксис гранулоцитов [14]. Снижение экспрессии ИЛ-1 и увеличение экспрессии и продукции ИЛ-10 являются возможными механизмами противовоспалительных эффектов энисамия йодида, наблюдаемых *in vivo*.

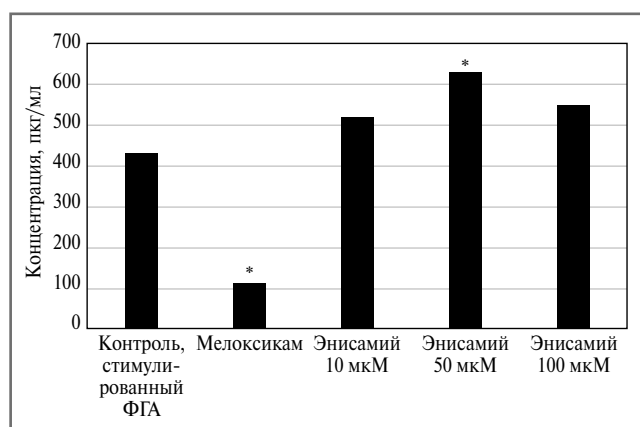


Рис. 3. Концентрация ИЛ-10 после инкубации стимулированных ФГА МНФК с энисамия йодидом 10, 50 и 100 мкМ и мелоксикамом в течение 72 ч.

* Отличия от контроля достоверны при $p < 0,05$. Представлены данные 3 экспериментов.

Fig. 3. Concentration of IL-10 after incubation of the phytohemagglutinin-stimulated mononuclear blood fraction, with enigma of iodide 10, 50 and 100 μM and meloxicam for 72 h.

В качестве дополнительного критерия противовоспалительного действия лекарственных средств используют оценку функциональной активности макрофагов – их окислительный потенциал, который можно определить по интенсивности стимулированной люминол-зависимой хемилюминесценции (СЛХЛ) в МНФК. Активированная хемилюминесценция позволяет оценить антиоксидантную, противовоспалительную и противоаллергическую активность лекарственных препаратов [15]. Определяли влияние энисамия йодида (10, 50 и 100 мкМ) и препарата сравнения мелоксикама (0,0015 мг/мл) на интенсивность СЛХЛ МНФК. Показано, что энисамия йодид ингибирует их окислительную активность в изученном диапазоне концентраций (**рис. 4**).

Полученные данные свидетельствуют о выраженном подавлении интенсивности СЛХЛ МНФК в присутствии энисамия йодида в концентрации 100 мкМ (**рис. 4**). Препарат сравнения мелоксикам в концентрации 0,0015 мг/мл практически не влиял на СЛХЛ МНФК. В присутствии 0,015 мг/мл максимальная амплитуда СЛХЛ составила 58% контрольной, а в присутствии 0,15 мг/мл мелоксикама – 1% контрольной.

Результаты оценки СЛХЛ позволяют сделать вывод о подавлении окислительных реакций в МНФК в присутствии энисамия йодида в зависимости от его концентрации, а также о наличии у препарата антиоксидантной и противовоспалительной активности. При этом важно было изучить, влияет ли энисамия йодид на жизнеспособность МНФК, чтобы определить, насколько специфичен его иммуномодулирующий эффект. На **рис. 5** представлены данные о влиянии энисамия йодида на жизнеспособность МНФК, где оптическая плотность лунок характеризует жизнеспособность клеток.

Представленный график демонстрирует, что статистически значимого влияния энисамия йодида в концентрациях, соответствующих рекомендованной терапевтической дозе при однократном приеме внутрь и превышающих ее, на жизнеспособность МНФК не оказывает. Это свидетельствует об отсутствии цитотоксического влияния энисамия йодида на МНФК и их способность принимать активное участие в защитных реакциях иммунной системы при действии патогена.

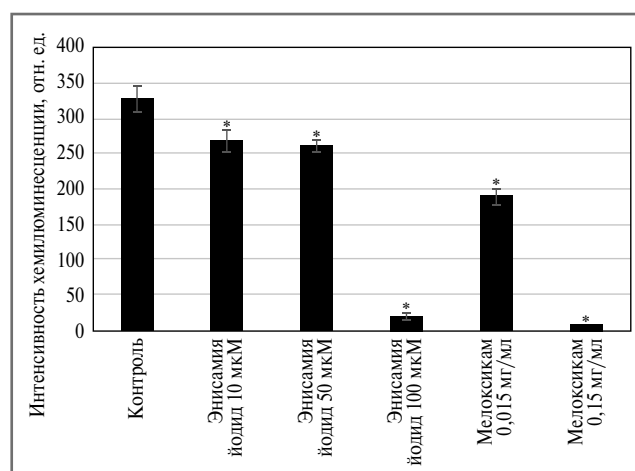


Рис. 4. Максимальные амплитуды интенсивности СЛХЛ МНФК при добавлении энисамия йодида и мелоксикама.

* Отличия от контроля достоверны при $p < 0,05$. Представлены данные 3 экспериментов.

Fig. 4. The maximum amplitude of the intensity of the stimulated luminol-dependent chemiluminescence of the mononuclear blood fraction when the iodide enigma and meloxicam are added.

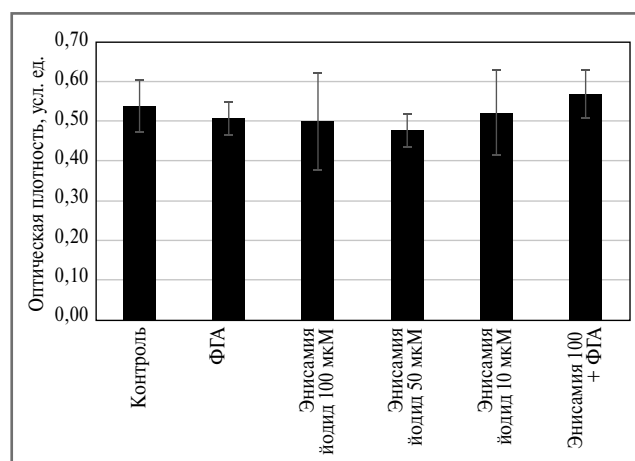


Рис. 5. Жизнеспособность МНФК ($7,5 \times 10^6$ клеток/мл), инкубированных с ФГА (0,1 мг/мл), энисамия йодидом (10, 50 и 100 мкМ) в течение 48 ч. Представлены значения 3 независимых экспериментов, в 1 эксперименте – на экспериментальные лунки по 4 повтора, на контрольные – 12 повторов.

Fig. 5. Viability of mononuclear blood fraction ($7,5 \times 10^6$ cells/ml), incubated with phytohemagglutinin (0.1 mg/ml), enigma iodide (10, 50 and 100 μM) for 48 hours. Values of 3 independent experiments are presented, 1 experiment – for experimental moons of 4 repeats, for control – 12 reps.

Закключение

Механизмы противовоспалительного действия энисамия йодида в концентрации 10 мкМ (соответствует рекомендованной терапевтической дозе при однократном приеме внутрь) связаны с ингибированием экспрессии противовоспалительных генов (*ЦОГ-1*, 2, *NF-κB*, *TGFβ1*, *ИЛ-1*, 6) в среднем на 48% ($p \leq 0,05$) и увеличением экспрессии и продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в 1,5 раза ($p \leq 0,05$) в МНФК.

Энисамия йодид обладает значительной антиоксидантной и противовоспалительной активностью. Энисамия йодид (10–100 мкМ) не снижает жизнеспособность МНФК, но ингибирует их оксидантную активность концентрационнозависимым способом ($p \leq 0,05$).

Энисамия йодид является одним из перспективных препаратов этиотропной и патогенетической терапии ОРВИ, которые всегда протекают с воспалительным компонентом. Для оптимизации применения в клинической практике с учетом индивидуальных особенностей иммунного статуса пациента требуется проведение дополнительных исследований его активности на молекулярном уровне в клинических условиях.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все

авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

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

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

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

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

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

Список сокращений

ИЛ – интерлейкин
МНФК – мононуклеарная фракция крови
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция в реальном времени
СЛХЛ – стимулированная люминол-зависимая хемилюминесценция
ФГА – фитогемагглютинин

ФНО- α – фактор некроза опухоли α
ЦОГ – циклооксигеназа
GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
NF- κ B – транскрипционный ядерный фактор
TGF β 1 – трансформирующий ростовой фактор 1 β

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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 [Zarubaev VV, Slita AV, Sinegubova EO, et al. Anti-viral activity of enisamium iodide against viruses of influenza and ARVIs on different cell lines. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter Arkh.)*. 2020;92(11):45-50 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.11.000872
- Государственный реестр лекарственных средств [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv (in Russian)]. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/> Ссылка активна на 10.11.2022.
- Паевская О.А., Зуевская С.Н., Никифоров В.В., и др. Возможности этиотропной терапии в снижении рисков развития тяжелого или осложненного течения ОРВИ и гриппа. *РМЖ*. 2019;1(II):77-80 [Paevskaya OA, Zuevskaya SN, Nikiforov VV, et al. Etiotropic therapy possibilities for risk reduction during severe or complicated ARVI and influenza courses. *RMJ*. 2019;1(II):77-80 (in Russian)]
- Пшеничная Н.Ю., Булгакова В.А., Волчкова Е.В., и др. Обзор текущих и перспективных направлений противовирусной терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в России. *Терапевтический архив*. 2019;91(11):105-9 [Pshenichnaya NY, Bulgakova VA, Volchkova EV, et al. Review of current and future directions of antiviral therapy of influenza and acute respiratory viral infections in Russia. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter Arkh.)*. 2019;91(11):105-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.11.000454
- Фролов А.Ф., Фролов В.М., Бухтиярова Т.А., Даниленко В.Ф. Клинические аспекты применения Амизона. *Украинский медицинский журнал*. 2004;39(1):69-74 [Frolov AF, Frolov VM, Buhtiarova TA, Danilenko VF. Clinical aspects of Amizon application. *Ukrainskij medicinskij zhurnal*. 2004;39(1):69-74 (in Russian)]
- Zupanets I, Zhulai T, Shebeko S, et al. Histomorphological Study of a New Nasal Spray with Anti-inflammatory Properties Efficacy in Rabbits with Rhinosinusitis. *Med Arch*. 2020;74(1):8. DOI:10.5455/medarch.2020.74.8-13
- Zhulai TS. The preclinical study of a new nasal spray with the anti-inflammatory properties: the effect on the leukotriene-induced inflammation. *Klinična Farm*. 2018;22(4):27-33. DOI:10.24959/cphj.18.1473
- Зырянов С.К., Бутранова О.И., Гайдай Д.С., Крышень К.Л. Фармакотерапия острых респираторных инфекций, вызванных вирусами гриппа. *Терапевтический архив*. 2021;93(1):114-24 [Zyryanov SK, Butranova OI, Gaidai DS, Kryshen KL. Pharmacotherapy for acute respiratory infections caused by influenza viruses: current possibilities. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter Arkh.)*. 2021;93(1):114-24 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.01.200551
- Ming O Li, Yisong Y Wan, Shomyseh Sanjabi, et al. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:99-146. DOI:10.1146/annurev.immunol.24.021605.090737
- Калашникова А.А., Ворошилова Т.М., Чиненова Л.В., и др. Субпопуляции моноцитов у здоровых лиц и у пациентов с сепсисом. *Медицинская иммунология*. 2018;6(20):815-24 [Kalashnikova AA, Voroshilova TM, Chinenova LV, et al. Monocyte subsets in healthy adults and sepsis patients. *Medical Immunology*. 2018;6(20):815-24 (in Russian)]. DOI:10.15789/1563-0625-2018-6-815-824
- Mohsin S, Kurup GM, Mahadevan R. Effect of ascophyllan from brown algae *Padina tetrastromatica* on inflammation and oxidative stress in carrageenan-induced rats. *Inflammation*. 2013;36(6):1268-78. DOI:10.1007/s10753-013-9665-4
- Asadullah K, Sterry W, Volk H D. Interleukin-10 therapy – review of a new approach. *Pharmacol Rev*. 2003;55(2):241-69. DOI:10.1124/pr.55.2.4
- Vale ML, Marques JB, Moreira CA, et al. Antinociceptive effects of interleukin-4, -10, and -13 on the writhing response in mice and zymosan-induced knee joint incapacitation in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;304(1):102-8. DOI:10.1124/jpet.102.038703
- Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.И. Участие интерлейкинового семейства 1 в развитии воспалительной реакции при инфекционном процессе. *Здоровье ребенка*. 2014;3(54):154-9 [Abaturon AY, Volosovets AP, Yulish YE. The participation of interleukin 1 family in the development of the inflammatory response in infectious process. *Zdorov'e rebenka*. 2014;3(54):154-9 (in Russian)]
- Винник Ю.С., Савченко А.А., Перьянова О.В., и др. Клинические аспекты применения хемилюминесцентного анализа: научное издание. *Сибирское медицинское обозрение*. 2006;3:11-5 [Vinnik YuS, Savchenko AA, Per'yanova OV, et al. The clinical aspects of chemiluminescent analysis USE. *Siberian Medical Review*. 2006;3:11-5 (in Russian)]

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

Неспецифическая профилактика COVID-19 в период вакцинации против новой коронавирусной инфекции: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования

М.Г. Авдеева¹, О.Н. Белоусова², Е.А. Орлова³, Р.Ф. Хамитов⁴, Ю.Г. Шварц⁵, И.Э. Кравченко⁴

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

²ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия;

³Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Пенза, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Аннотация

Обоснование. Проведено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование III фазы эффективности и безопасности препарата Эргоферон® для неспецифической профилактики COVID-19 у лиц, вакцинирующихся против новой коронавирусной инфекции (разрешение Минздрава России №559 от 22.09.2021; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05069649).

Цель. Оценка эффективности и безопасности применения препарата Эргоферон® для неспецифической профилактики COVID-19 у вакцинирующихся против новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. С октября 2021 по апрель 2022 г. включено 1057 пациентов от 18 до 92 лет, которые получали компонент I вакцины «Гам-КОВИД-Вак». После скрининга 1050 пациентов рандомизированы в 2 группы: 526 человек получали Эргоферон® по профилактической схеме – 1 таблетка на прием 2 раза в день в течение 3 нед; 524 пациента – плацебо по схеме препарата Эргоферон®. Общая продолжительность участия в исследовании 5 нед + 3 дня. Первичная конечная точка – число лабораторно подтвержденных (полимеразной цепной реакцией с обратной транскрипцией) случаев SARS-CoV-2 инфекции за время участия в исследовании. Дополнительный критерий эффективности – доля госпитализированных с COVID-19. Оценка безопасности включала учет наличия и характера нежелательных явлений (НЯ), их степени тяжести, связи с приемом препарата, исход. Статистическая обработка данных проводилась с помощью SAS 9.4 с использованием точного критерия Фишера, χ^2 , критериев Кохрана–Мантеля–Хензеля (СМН), Вилкоксона и других параметров.

Результаты. В ITT (Intention-to-treat) и [PP] (Per Protocol) анализ эффективности вошли данные 1050 [970] пациентов: 526 [489] человек группы препарата Эргоферон® и 524 [481] человек группы Плацебо. Число лабораторно подтвержденных случаев SARS-CoV-2 инфекции на фоне профилактического приема препарата Эргоферон® было в 3 раза меньше по сравнению с плацебо – 7 (1,43%) vs 22 (4,57%), соответственно ($p=0,0046$; [$p=0,0041$]). Профилактический прием препарата Эргоферон® в течение 3 нед более чем в 3 раза снижает риск заболеть SARS-CoV-2 инфекцией у вакцинирующихся в течение 5 нед (вакцинальный и поствакцинальный период; $p=0,0046$ [$p=0,0041$]). Из числа заболевших COVID-19 в группе препарата Эргоферон® после введения компонентов I и II вакцины (1,33%) ни один пациент не был госпитализирован. По данным Post hoc анализа, профилактический прием препарата Эргоферон® снижает в 4 раза риск заболеть COVID-19 в течение 3 нед между введением компонентов I и II вакцины «Гам-КОВИД-Вак» ($p=0,0066$ [$p=0,006$]). Количество НЯ и число пациентов с НЯ сопоставимо с группой Плацебо. Не выявлено ни одного НЯ с достоверной связью с приемом препарата. Отмечены высокий уровень приверженности пациентов терапии и хорошая переносимость.

Заключение. Препарат Эргоферон® является эффективным и безопасным лекарственным средством профилактики COVID-19 у лиц, вакцинирующихся против новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, неспецифическая профилактика, Эргоферон, вакцинация, профилактика, эффективность, безопасность

Для цитирования: Авдеева М.Г., Белоусова О.Н., Орлова Е.А., Хамитов Р.Ф., Шварц Ю.Г., Кравченко И.Э. Неспецифическая профилактика COVID-19 в период вакцинации против новой коронавирусной инфекции: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. Терапевтический архив. 2022;94(11):1268–1277. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201980

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Авдеева Марина Геннадьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КубГМУ. Тел.: +7(918)441-26-06; e-mail: avdeevam@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4979-8768

Белоусова Оксана Николаевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. госпитальной терапии ФГАОУ ВО «НИУ БелГУ». ORCID: 0000-0001-6862-0829

Орлова Екатерина Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. аллергологии и иммунологии ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-3902-2018

Хамитов Рустэм Фидлагиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0001-8821-0421

Шварц Юрий Григорьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского». ORCID: 0000-0002-5205-7311

Кравченко Ирина Эдуардовна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0003-4408-7542

✉ **Marina G. Avdeeva.** E-mail: avdeevam@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4979-8768

Oksana N. Belousova. ORCID: 0000-0001-6862-0829

Ekaterina A. Orlova. ORCID: 0000-0002-3902-2018

Rustem F. Khamitov. ORCID: 0000-0001-8821-0421

Yury G. Shvarts. ORCID: 0000-0002-5205-7311

Irina E. Kravchenko. ORCID: 0000-0003-4408-7542

Non-specific prevention of COVID-19 during vaccination against a new coronavirus infection: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial

Marina G. Avdeeva^{✉1}, Oksana N. Belousova², Ekaterina A. Orlova³, Rustem F. Khamitov⁴, Yury G. Shvarts⁵, Irina E. Kravchenko⁴

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

²Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia;

³Penza State Institute for Postgraduate Medical Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia;

⁴Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

⁵Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Abstract

Background. A multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial (RCT) of the phase III efficacy and safety of Ergoferon® for the non-specific prevention of COVID-19 during vaccination against a new coronavirus infection was conducted (permission of the Ministry of Health of the Russian Federation №559 dated 22.09.2021; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05069649).

Aim. To evaluate the efficacy and safety of the use of Ergoferon for the non-specific prevention of COVID-19 during vaccination against a new coronavirus infection.

Materials and methods. From October 2021 to April 2022, 1,057 patients aged 18 to 92 years who received component I of the “Gam-COVID-Vac” vaccine were included. After screening, 1,050 patients were randomized into 2 groups: 526 people received Ergoferon according to the prophylactic scheme – 1 tablet per administration 2 times a day for 3 weeks, the drug is not allowed during the meal and should be kept in the mouth without swallowing, until completely dissolved; 524 patients received a placebo according to the Ergoferon® scheme. The total duration of participation in the study was 5 weeks + 3 days. The primary endpoint is the number of RT-PCR – confirmed cases of SARS-CoV-2 infection, regardless of the presence of symptoms during participation in the study. An additional criterion of effectiveness is the proportion of those hospitalized with COVID-19. The safety assessment included consideration of the presence and nature of adverse events (AEs), their severity, relationship with the drug intake, and outcome. Statistical data processing was carried out using SAS 9.4 with the calculation of the exact Fisher test, χ^2 test, Cochran–Mantel–Hensel test, Wilcoxon test and other parameters.

Results. The ITT (Intention-to-treat) and PP (Per Protocol) efficacy analysis included data from 1,050 [970] patients: 526 [489] people – Ergoferon® group and 524 [481] people – Placebo group. The primary endpoint – the number of laboratory-confirmed cases of SARS-CoV-2 infections was 3 times less compared to placebo – 7 (1.43%) vs 22 (4.57%), respectively ($p=0.0046$; [$p=0.0041$]). Taking Ergoferon® reduces the risk of SARS-CoV-2 infection by more than 3 times in vaccinated patients during 5 weeks of the vaccination and post-vaccination periods ($p=0.0046$ [$p=0.0041$]). Of the COVID-19 patients in the Ergoferon® group (1.33%) nobody was hospitalized. According to the Post hoc analysis, Ergoferon® reduces the risk of COVID-19 disease by 4 times in the period between the components I and II of the “Gam-COVID-Vac” vaccine ($p=0.0066$ [$p=0.006$]). The frequency of AEs in both groups did not differ. There were no registered AEs associated with the drug with a reliable degree. There was a high level of patient compliance and good tolerability.

Conclusion. Ergoferon is an effective and safe drug for the prevention of COVID-19 in people vaccinated against a new coronavirus infection.

Keywords: COVID-19, non-specific prevention, Ergoferon, vaccination, prevention, efficacy, safety

For citation: Avdeeva MG, Belousova ON, Orlova EA, Khamitov RF, Shvarts YuG, Kravchenko IE. Non-specific prevention of COVID-19 during vaccination against a new coronavirus infection: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(11):1268–1277. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201980

Введение

В условиях текущей пандемии COVID-19 эффективные профилактические мероприятия чрезвычайно важны [1]. С позиций возможности управления эпидемическим процессом вакцинация является наиболее эффективным методом профилактики вирусных заболеваний, включая COVID-19 [1–3]. При этом ряд проблем вакцинации от новой коронавирусной инфекции остается нерешенным [4, 5]. Одной из причин этого является высокая контагиозность получившего в последнее время наибольшее распространение штамма SARS-CoV-2 «омикрон» [6]. За счет мутаций вирус имеет не только высокую контагиозность, но и пониженную «узнаваемость» постинфекционными и поствакцинальными антителами. Спектр вакцинных препаратов от SARS-CoV-2 достаточно широк и представлен препаратами на основе нуклеиновых кислот и белков, вирусов, вирусными векторными вакцинами [7]. Использование двухкомпонентной вакцины «Гам-КОВИД-Вак Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2» (Спутник V; <https://grls.rosminzdrav.ru>) с необходимостью введения ее компонентов с 3-недельным интервалом в условиях активной циркуляции SARS-CoV-2 об-

условливает значимость поиска профилактических средств в отношении данного возбудителя именно в этот период для обеспечения успешного завершения вакцинации. Формирование противовирусного иммунитета и выработка специфических антител после введения компонента I вакцины против SARS-CoV-2 инфекции начинается с 3-й недели, а значимая выработка антител происходит после введения компонента II, имеющего бустерный эффект [3]. После введения компонента II большинство вакцинированных имеют протективный в отношении возбудителя COVID-19 титр антител. Таким образом, в период между первым и вторым введением вакцины человек нуждается в защите от SARS-CoV-2 инфекции. Такую защиту можно обеспечить применением препарата Эргоферон® (ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», Россия, РУ ЛП-Н (000031) – (ПГ-РУ)), созданного на основе технологически обработанных (ТО) антител к интерферону γ (ИФН- γ), CD4 и гистамину*. Технология, использованная для производства препарата Эргоферон®, а именно градуальная обработка исходного вещества в сочетании с внешним физическим воздействием, приводит к появлению новых количественных и качественных изменений в получаемом растворе по сравнению с исходной субстанцией [8]. Главным

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эргоферон®. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a10fa0b6-7e2e-4e23-b550-a2266d7ccdea. Дата обращения: 15.10.2022 [Instructions for the medical usage of drug Ergoferon. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7350ea71-ccb6-4e65-9c69-6613c62eb97c&t=. Accessed: 15.10.2022 (in Russian)].

качественным отличием является способность ТО антител к модифицирующему эффекту: изменению конформации молекулы-мишени за счет влияния на гидратные оболочки белков, в основе которого может лежать излучение в инфракрасном диапазоне [9–11]. Показано, что данная технология является сложным физическим процессом [12]. Компоненты, входящие в препарат, обладают единым механизмом действия, что позволяет препарату оказывать модулирующее влияние на биологически активные молекулы-мишени, участвующие в реакциях противоинфекционного иммунитета и воспаления [8, 14]. Так, по данным двумерной ядерно-магнитно-резонансной спектроскопии, ТО антитела к ИФН- γ вызывают конформационные перестройки в димере ИФН- γ , в том числе и в области взаимодействия ИФН- γ со своим рецептором [9]. В ходе радиолигандного анализа с применением [125 I]-ИФН- γ показано, что под действием препарата количество ИФН- γ , связывающегося со своим рецептором, повышается более чем на 50%. ТО антитела к ИФН- γ проявляют иммуномодулирующую активность, что выражается в увеличении продукции ИФН- γ лимфоцитами и сопряженных с ИФН- γ цитокинов (интерлейкина-2, интерлейкина-4, интерлейкина-10), регуляции активности Th1 и Th2, активации клеточного и гуморального иммунного ответа, увеличении соотношения CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ лимфоцитов, повышении функциональной активности естественных киллеров, нейтрофилов и макрофагов*. ТО антитела к CD4 регулируют активность ко-рецептора CD4 Т-клеточного рецептора, усиливая передачу сигнала с Т-клеточного рецептора, что показано *in vitro* по снижению уровня адаптерной молекулы CD4 лимфоцит-специфической киназы (Lck) в лимфоцитах периферической крови здоровых доноров, которое происходит после успешного взаимодействия CD4 с антигеном в комплексе с МНС II [15]. При этом классической антигенной стимуляции препарат не оказывает. ТО антитела к гистамину проявляют свойства антагониста по отношению к взаимодействию гистамина с рецептором гистамина H $_4$, тем самым способствуя снижению воспалительной реакции [16]. Совместное применение компонентов препарата Эргоферон® сопровождается усилением противовирусной активности входящих в него компонентов*.

Профилактический курс препарата Эргоферон® в период между введением компонентов I и II вакцины «Гам-КОВИД-Вак» направлен на активацию неспецифических механизмов иммунной защиты, что не сопряжено с угнетающим воздействием на выработку специфических вируснейтрализующих антител. Эргоферон® имеет высокий профиль безопасности, доказанный в ходе многочисленных клинических исследований, проведенных с разрешения Минздрава России, и мета-анализа, а также подтвержденный многолетним пострегистрационным опытом применения [17].

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности применения препарата Эргоферон® для неспецифической профилактики COVID-19 у вакцинирующихся против новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы

В период с 06.10.2021 по 02.04.2022 в 33 исследовательских центрах (ИЦ) Российской Федерации проведено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) III фазы эффективности и безопасности препарата Эргоферон® для неспецифической профилактики COVID-19 у вакцинирующихся против новой коронавирусной инфекции – MMH-ER-010 (разрешение Минздрава России №559 от 22.09.2021). Данное исследование зарегистрировано

в базе Национальной медицинской библиотеки США – ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05069649 [18]. Клиническое исследование одобрено экспертным Советом по этике при Минздраве России (протокол №286 от 31.08.2021) и независимыми этическими комитетами для каждого ИЦ. В ходе РКИ все исследователи руководствовались Правилами надлежащей клинической практики по проведению клинических исследований лекарственного препарата для медицинского применения в РФ, международным руководством по GCP, Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. До включения в РКИ участник подписывал информационный листок (ИЛУ) и форму информированного согласия (ФИС) на участие в клиническом исследовании.

Всего в исследование включено 1057 лиц мужского и женского пола в возрасте старше 18 лет с отрицательным результатом экспресс-теста на SARS-CoV-2 (COVID-19 Ag), не болевших COVID-19 и не вакцинированных против него и других вирусных инфекций в течение предшествующих 6 мес. Критерием включения в РКИ также стало отсутствие клинических проявлений какого-либо инфекционного заболевания и его отсутствие в анамнезе не менее 14 дней до включения пациента в исследование. Обязательными являлись согласие использовать надежные методы контрацепции во время исследования для мужчин и женщин с репродуктивным потенциалом и наличие подписанного ИЛУ и ФИС на участие в клиническом исследовании.

В качестве критериев невключения выбраны наличие противопоказаний к вакцинации, гиперчувствительности к любому компоненту лекарственного препарата, используемого в лечении; тяжелые хронические заболевания; эпилепсия и другие заболевания центральной нервной системы; острый коронарный синдром; острое нарушение мозгового кровообращения; миокардит; эндокардит; перикардит; аутоиммунные заболевания; иммунодефицит; синдром мальабсорбции, включая врожденную или приобретенную лактазную или другую дисахаридазную недостаточность; галактоземия; психические заболевания, алкоголизм или злоупотребление наркотиками, которые, по мнению исследователя, помешают успешно следовать процедурам исследования. В РКИ не включались беременные, кормящие и женщины с родами в анамнезе менее чем за 3 мес до включения в исследование. Ограничивающими включение в исследование моментами стали невозможность наблюдения за участником в течение периода исследования; участие в других клинических исследованиях в течение 3 мес перед включением в данное исследование. В исследование не включались участники, которые, с точки зрения исследователя, не будут выполнять требования по наблюдению в ходе исследования или соблюдать порядок приема исследуемых препаратов; и лица, относящиеся к исследовательскому персоналу центра, напрямую принимающему участие в исследовании, являющиеся ближайшим родственником исследователя; а также сотрудники компании ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» или их ближайшие родственники. В ходе исследования участник мог получать терапию сопутствующих заболеваний и состояний за исключением лекарственных средств, запрещенных в данном РКИ. За 4 нед до включения в исследование, а также в ходе проведения исследования не разрешался прием противовирусных препаратов, иммуностимуляторов, иммунодепрессантов, противоопухолевых препаратов, иммунных сывороток и иммуноглобулинов, вакцин, глюкокортикостероидов для системного применения, незарегистрированных препаратов, а также препара-

тов, при применении которых у участника ранее отмечались аллергические реакции.

Пациент исключался из исследования при непрохождении процедуры скрининга, выявлении у него лабораторно подтвержденного случая SARS-CoV-2 инфекции (с симптомами или без симптомов), возникновении нежелательного явления (НЯ); невозможности или отказе следовать требованиям протокола. Помимо этого критерии исключения из клинической или аналитической части исследования предусматривали применение участником запрещенных в рамках данного исследования препаратов; ошибочное включение; желание досрочно завершить участие; беременность; участие в каком-либо другом клиническом исследовании; раскрытие кода исследуемой терапии и случаи, не оговоренные протоколом, когда исследователь считает, что дальнейшее участие в исследовании наносит участнику вред.

Первичной конечной точкой (критерием эффективности) выбрано количество лабораторно подтвержденных случаев SARS-CoV-2 инфекции с симптомами или без них у вакцинирующихся за время участия в исследовании от момента приема первой дозы препарата (максимальный период – 5 нед + 3 дня). Для верификации SARS-CoV-2 вне зависимости от наличия симптомов использовался метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). В качестве дополнительного критерия эффективности оценивалась доля участников, госпитализированных с COVID-19.

Оценка безопасности проводилась по следующим критериям: наличие и характер НЯ, их интенсивность (степень тяжести), связь с приемом препарата, исход. Сбор информации о НЯ начинался с момента приема первой дозы исследуемого препарата. На протяжении исследования регистрировали все НЯ, которые возникали после применения исследуемой терапии как по сообщениям пациентов, наблюдений исследователя или медицинского персонала, так и в результате наводящих вопросов, заданных исследователем. На каждом Визите участникам задавались вопросы, касающиеся их самочувствия, любых НЯ, которые могли произойти с момента предшествующего Визита.

Дизайн исследования – многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ в параллельных группах. Рандомизация проводилась с помощью интерактивной голосовой системы с веб-доступом. Тип рандомизации: блоковая с размером блока не менее $K=2N$, где K – размер блока, N – количество групп в исследовании.

Общая продолжительность участия пациента в исследовании составила 5 нед + 3 дня и складывалась из 3-недельного периода профилактического приема препарата Эргоферон®/плацебо и 2 нед последующего наблюдения. За этот период осуществлялись 3 плановых Визита. При появлении в течение 5 нед наблюдения симптомов острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ): повышение температуры тела до фебрильных/субфебрильных значений, слабость, головная боль, озноб, кашель, боль в горле и т.п., врач проводил внеплановый визит с взятием мазков со слизистой оболочки носо- и ротоглотки для ОТ-ПЦР исследования в центральной лаборатории CMD – Центре молекулярной диагностики ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. При выявлении лабораторно подтвержденного случая SARS-CoV-2 инфекции с симптомами или без них участие в исследовании досрочно завершалось в связи с достижением первичной конечной точки. В соответствии с требованиями Роспотребнадзора информация передавалась в лечебно-профилактическое учреждение, к которому прикреплен участник РКИ, для оказания необходимой медицинской помощи согласно действующим на

тот момент рекомендациям и стандартам. Репортирование данных о случае COVID-19 осуществлялось в соответствии с рекомендациями Минздрава России и правилами лечебно-профилактического учреждения. Если у участника диагностировали COVID-19, то проводился отсроченный «телефонный» (follow-up) визит. Срок визита определял врач-исследователь в каждом конкретном случае.

В день введения компонента I вакцины после подписания ИЛУ и ФИС на Визите 1 (День 1) проводился скрининг для оценки врачом возможность включения пациента в РКИ с учетом результатов экспресс-теста на SARS-CoV-2 (BIOCREREDIT COVID-19 Ag), регистрировалась сопутствующая терапия. Если участник соответствовал всем критериям включения при отсутствии всех критериев невключения, то он рандомизировался в одну из 2 групп: пациенты 1-й группы принимали Эргоферон® по новой профилактической схеме – по 1 таблетке на прием 2 раза в день в течение 3 нед (внутри, вне приема пищи – в промежутке между приемами пищи либо за 15–30 мин до еды, таблетку держать во рту, не проглатывая, до полного растворения); пациенты 2-й группы получали плацебо по схеме препарата Эргоферон®. Первая доза препарата/плацебо принималась в день вакцинации компонентом I.

Все участники обеспечивались классическими термометрами для измерения аксиллярной температуры. В исследовании использовался электронный дневник для возможности отмечать любое возможное ухудшение состояния участника с целью оценки эффективности, безопасности и регистрации НЯ. Врач-исследователь проводил инструктаж участника по заполнению дневника. Раз в неделю участнику приходило СМС-напоминание о необходимости заполнить дневник при наличии симптомов.

Процедуры Визита 2 (День 22 + 3 дня) включали проведение экспресс-теста на SARS-CoV-2, введение компонента II вакцины, учет и возврат исследуемого препарата. Проводились расчет комплаентности, регистрация сопутствующей терапии и контроль заполнения электронного дневника пациентом.

Если на Визитах 1 или 2 у участника без симптомов ОРВИ результат экспресс-теста на SARS-CoV-2 оказывался положительным, проводился забор оро- и назофарингеальных мазков для ОТ-ПЦР исследования в центральной лаборатории CMD – Центре молекулярной диагностики ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. В случае, если участник заболел в период между введением I и II компонентов вакцины, Визит 2 не проводился.

Визит 3 (День 35 + 3 дня), завершающий, осуществлялся в форме телефонного опроса участника о состоянии здоровья (отсутствии/наличии симптомов ОРВИ). Расписание визитов представлено на **рис. 1**.

Статистическая методология

Для расчета размера выборки использованы следующие предположения: мощность статистических критериев равна 80%, соответственно, вероятность не пропустить реально существующий эффект равна 0,8; вероятность ошибки первого рода менее 5%, т.е. вероятность принятия ошибочного решения о наличии эффекта менее 0,05; используемые статистические критерии являются двусторонними; статистические гипотезы: нулевая и альтернативная гипотезы о превосходстве исследуемого препарата над плацебо при используемой схеме дозирования. Размер выборки рассчитан исходя из предположений об ожидаемом эффекте по основному критерию эффективности. Предполагалось, что отношение шансов (ОШ)

наступления события составит не менее 0,162 в пользу Препарата, в то время как популяционная частота полагалась равной 3%. В ходе проведения запланированного промежуточного анализа на 85% исследуемой выборки (с функцией траты ошибки первого рода о'Брайена-Флеминга) полученные значения Z-статистики позволили досрочно завершить исследование без проведения процедуры адаптации размера выборки. Пороговое значение Z-статистики, определенное на этапе расчета размера выборки, для остановки исследования ввиду отвержения нулевой гипотезы равно 2,19696. Пороговое значение оптимистичного сценария адаптации размера выборки равно 2,168. Значение Z-статистики, полученное в результате проведения промежуточного анализа для выборок ITT (Intention-to-treat) и PP, составило соответственно 2,84 и 2,87, что превысило порог, установленный для отвержения нулевой гипотезы на данном этапе, и позволило досрочно завершить исследование ввиду достижения необходимого эффекта.

Для статистического анализа, включающего различные параметрические и непараметрические тесты, использовался статистический пакет SAS 9.4. Параметрические критерии использовались для получения эффективных оценок для параметров случайных величин, в случае если не нарушены соответствующие условия применимости методов/моделей; непараметрические – во всех остальных случаях. Применение параметрических критериев сопровождалось проверкой моделей на применимость (критерий Шапиро-Уилка и т.д.). Использованы следующие параметрические методы и подходы: для оценки различий непрерывных переменных, полученных в двух независимых группах – *t*-критерий Стьюдента, для множественных сравнений групп между собой – поправка на множественность (адаптивный критерий Хольма – Holm) и др. Для выполнения вышеописанных статистических анализов и приемов предполагалось использование следующих процедур SAS: UNIVARIATE – проверка на нормальность сравниваемых распределений; MEANS – вычисление описательных статистик; TTEST – *t*-критерий Стьюдента со всеми его модификациями.

В ходе статистической обработки данных использованы следующие виды сравнений с соответствующими им непараметрическими критериями: для оценки различий непрерывных переменных, полученных в двух независимых группах, – критерий Вилкоксона; для частотного анализа таблиц сопряженности 2x2 – критерий χ^2 (если сравниваемые частоты больше 5) или точный критерий Фишера (если одна из сравниваемых частот меньше 5); для частотного анализа таблиц сопряженности с независимыми стратами – критерий Кохрана-Мантеля-Хензеля (CMH) (модификация критерия критерия χ^2 для множественных сравнений); для оценки отношения шансов (ОШ), относительного риска (ОР) и 95% доверительных интервалов (ДИ) методом Вальда для них – частотный анализ. Для выполнения вышеописанных вариантов непараметрического статистического анализа использованы следующие процедур SAS: FREQ – критерий χ^2 и/или точный критерий Фишера; критерий CMH, оценка ОШ, ОР и их 95% ДИ; NPARIWAY – критерий Вилкоксона.

Эффективность по первичному критерию оценивалась на основании сравнения в двух группах (Эргоферон® и Плацебо) количества лабораторно подтвержденных случаев SARS-CoV-2 инфекции (с симптомами или без симптомов) у вакцинирующихся лиц за время участия в исследовании. Для оценки эффективности вычисляли показатель ОШ, т.е. подсчитывали риск заболеть COVID-19 в двух сравниваемых группах.

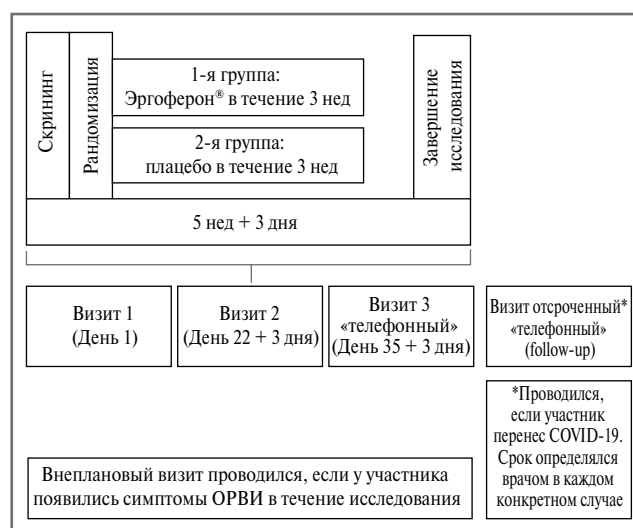


Рис. 1. Расписание визитов в исследовании.

Fig. 1. Study visit schedule.

Движение пациентов в ходе исследования

На этапе отбора в РКИ включены 1057 пациентов (Total set) мужского и женского пола в возрасте старше 18 лет, которые получили I компонент вакцины против новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и подписали ФИС на участие в исследовании. Семь пациентов в связи с несоответствием критериям включения и невключения не прошли этап скрининга. После прохождения процедур скрининга 1050 участников рандомизированы в 2 группы: 526 человек в 1-ю группу, получавшую Эргоферон® по новой профилактической схеме – 1 таблетка 2 раза в день в течение 3 нед, и 524 – во 2-ю группу, получавшую плацебо по схеме препарата Эргоферон®. Для обеспечения должной комплаентности исследуемой терапии на Визите 1 все участники информированы о правилах приема выданных препаратов. На последующих Визитах проводилась проверка соблюдения участниками правил приема препарата Эргоферон®/плацебо.

На основании результатов профилактического вмешательства в выборке всех рандомизированных пациентов (Full analysis set, $n=1050$) проводили ITT анализ эффективности и оценку безопасности (Safety population, число «включенных участников, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата»: $n=1050$). Схема движения пациентов в процессе клинического исследования представлена на рис. 2.

Выборку для PP анализа составили 970 участников, получивших полный курс лечения и завершивших участие в исследовании с соблюдением всех процедур протокола: 489 в группе препарата Эргоферон® и 481 в группе Плацебо. Данные 80 участников (37 участников из группы препарата Эргоферон® и 43 участников из группы Плацебо) не включили в PP анализ по причинам, указанным на рис. 2. Далее по тексту данные PP анализа приведены в квадратных скобках.

Результаты клинко-демографического анализа данных пациентов

Исследуемые группы сопоставимы по возрасту ($p=0,85$ [$p=0,78$]) и полу ($p=0,50$ [$p=0,30$]). Средний возраст участников в группе препарата Эргоферон® – 45,3±17,2 [45,3±16,9] года, в группе Плацебо – 45,0±17,0 [44,9±16,7] года. Несколько больше половины участников составляли женщины – 55,3 [55,6]% в группе препарата Эргоферон® и 53,0 [52,2]% в группе Плацебо. Стоит заметить, что среди участников исследования, максимальный возраст которых составлял



Рис. 2. Движение пациентов в ходе исследования.

Fig. 2. Movement of patients during the study.

92 года (группа препарата Эргоферон®), не отмечено ни одного случая летального исхода в течение 5 нед наблюдения в вакцинальном и поствакцинальном периодах.

Сопутствующие заболевания имели 36,7 [35,6]% участников группы препарата Эргоферон® и 39,9 [40,1]% группы Плацебо ($p=0,31$ [$p=0,15$]). У большинства из них зарегистрировано от 1 до 5 клинических диагнозов. Наиболее распространенными стали нарушения со стороны сосудов – у 5-й части пациентов (21,1 [20,7]% в группе препарата Эргоферон® и 25,0 [25,6]% в группе Плацебо; $p=0,14$ [$p=0,08$]) с преобладанием случаев артериальной гипертензии. Далее следовали болезни костно-мышечной и соединительной ткани в 7,6 [7,8]% и 6,7 [6,7]% случаев соответственно ($p=0,63$ [0,54]); нарушения метаболизма и питания (5,3 [4,5]% в группе препарата Эргоферон® и 6,7 [6,4]% в группе Плацебо; $p=0,37$ [0,20]), включая сахарный диабет 2 типа. Достаточно частыми были болезни желудочно-кишечного тракта – 5,1 [5,5]% в группе препарата Эргоферон® и 3,8 [3,7]% в группе

Плацебо ($p=0,37$ [$p=0,22$]) и нарушения со стороны сердца – 4,2 [4,1]% и 4,0 [4,0]% соответственно ($p=1,00$ [$p=1,00$]).

Статистический анализ результатов с использованием точного критерия Фишера не показал значимых различий между группами пациентов по частоте встречаемости у них сопутствующих заболеваний. Однако значимо большая доля пациентов в группе Плацебо получала препараты для сопутствующей терапии – 35,1 [33,7]% против 27,6 [26,2]% в группе препарата Эргоферон® ($p=0,009$ [$p=0,012$]).

Соответственно структуре сопутствующих заболеваний наиболее часто применяемыми были препараты для лечения болезней сердца и артериальной гипертензии, включая средства, действующие на ренин-ангиотензинную систему – 16,2 [15,3]% в группе препарата Эргоферон® и 18,3 [18,7]% в группе Плацебо ($p=0,37$ [$p=0,17$]), β -адреноблокаторы в 4,4 [4,5]% и 5,9 [6,0]%, соответственно ($p=0,27$ [$p=0,32$]), блокаторы кальциевых каналов – 3,6 [3,5]% и 6,5 [6,4]%, соответственно ($p=0,04$ [$p=0,04$]), диуретики (2,3 [2,5]% и 2,1 [2,1]%, соответственно; $p=1,00$ [$p=0,83$]). Анти тромботические средства принимали 3,6 [3,3]% пациентов группы препарата Эргоферон® и 4,6 [4,2]% – группы Плацебо ($p=0,44$ [$p=0,50$]), гиполипидемические препараты – 4,4 [4,3]% и 4,0 [4,0]% участников, соответственно ($p=0,88$ [$p=0,87$]), препараты для лечения сахарного диабета – 2,7 [2,7]% и 3,6 [3,3]%, соответственно ($p=0,38$ [$p=0,58$]), половые гормоны и модуляторы половой системы – 2,1 [2,0]% и 1,7 [1,7]%, соответственно ($p=0,82$ [$p=0,81$]). Единичные пациенты обеих групп принимали лекарственные средства других классов, в том числе препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, урологической патологии, нервной системы, бронхообструктивных заболеваний, противокашлевые, противовоспалительные и противоревматические препараты, психотропные средства, психоаналептики и др.

Все участники репродуктивного возраста женского и мужского пола применяли и соблюдали методы контрацепции во время исследования. Результаты проведенного теста на беременность среди способных к деторождению женщин оказались отрицательными в 100% случаев.

Результаты оценки эффективности

Оценка результатов эффективности профилактики по первичной конечной точке показала, что применение препарата Эргоферон® после введения компонента I вакцины «Гам-КОВИД-Вак» приводит к значимому сокращению числа случаев SARS-CoV-2 инфекции среди вакцинирующихся лиц. Так, по данным ИТТ анализа у 526 пациентов группы препарата Эргоферон® зарегистрировано всего 7 (1,33%) лабораторно подтвержденных случаев COVID-19. Тогда как в группе Плацебо таких пациентов в 3 раза больше – среди 524 пациентов выявлено 22 (4,2%) эпизода COVID-19 ($\chi^2=8,04$; $Z=2,84$; $p=0,0046$). В РР выборке из 489 и 481 участников двух групп показатели практически аналогичные – 7 (1,43%) и 22 (4,57%) соответственно ($\chi^2=8,25$; $Z=2,87$; $p=0,0041$).

Полученные в результате анализа по первичной конечной точке значения ОШ дают следующие вероятности:

- для ИТТ выборки ОШ 0,308 [0,13–0,73], т.е. шанс заболеть SARS-CoV-2 инфекцией на фоне профилактического приема препарата Эргоферон® составляет 30,8% от шанса заболеть при приеме плацебо. Другими словами, прием препарата Эргоферон® снижает шанс заболеть SARS-CoV-2 инфекцией на 69,2% по сравнению с приемом плацебо. Относительный риск (ОР) заболеть при профилактическом приеме препарата Эргоферон® в 3,16 раза меньше по сравнению с плацебо;

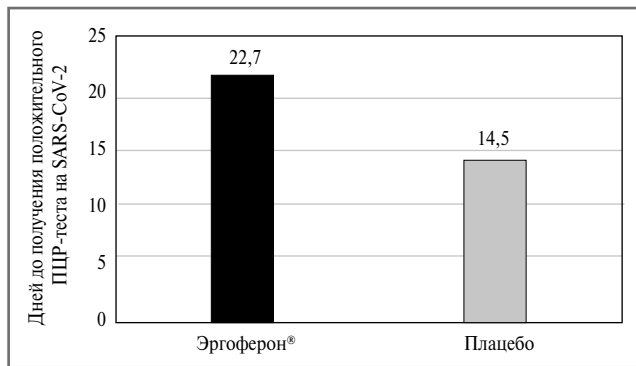


Рис. 3. Среднее время от введения компонента I вакцины до положительного ПЦР-теста на SARS-CoV-2.

Fig. 3. The average time from the introduction of component I of the vaccine to a positive SARS-CoV-2 PCR test.

- для PP выборки ОШ 0,303 [0,13–0,72], т.е. шанс заболеть SARS-CoV-2 инфекцией при приеме препарата Эргоферон® составляет 30,3% от шанса заболеть при приеме плацебо, или, говоря иначе, профилактический прием препарата Эргоферон® снижает шанс заболевания SARS-CoV-2 инфекцией на 69,7% по сравнению с плацебо. ОР заболеть на фоне профилактического приема препарата Эргоферон® в 3,2 раза меньше по сравнению с плацебо.

Результаты дополнительного анализа (общей статистики по всем ИЦ) подтверждают значимо меньшее количество эпизодов SARS-CoV-2 инфекции среди получавших для профилактики Эргоферон® (СМН и точный критерий Фишера: СМН 8,19; $p=0,0042$ [СМН 7,87; $p=0,005$]).

При оценке данных по дополнительному критерию эффективности установлено, что из 7 заболевших COVID-19 пациентов группы препарата Эргоферон® ни один не был госпитализирован. Тогда как из 22 заболевших участников группы Плацебо 2 [2] пациента госпитализированы ($p=0,2488$ [$p=0,2456$]).

В ходе Post hoc анализа установлено, что среднее время от введения компонента I вакцины «Гам-КОВИД-Вак» до положительного ПЦР теста на SARS-CoV-2 в группе препарата Эргоферон® составило $22,7 \pm 5,6$ дня (95% ДИ: 17,5–27,9), что значимо позже по сравнению с группой Плацебо – $14,5 \pm 8,3$ дня (95% ДИ: 10,8–18,2; критерий Вилкоксона $p=0,0363$). Таким образом, дельта между препаратом Эргоферон® и плацебо составляет $8,21 \pm 7,76$ дня (95% ДИ: 1,30–15,13); **рис. 3.**

Большинство заболевших COVID-19 в группе Плацебо – 16 пациентов – заболели после введения компонента I на 2–21-й дни, что в 4 раза больше, чем на фоне профилактического приема препарата Эргоферон® (**рис. 4**).

Полученные в результате анализа значения ОШ дают следующие вероятности (**табл. 1**):

Таблица 1. Данные о лабораторно подтвержденных случаях SARS-CoV-2 инфекции в течение 21 дня после введения первого компонента вакцины

Table 1. Laboratory confirmed cases of SARS-CoV-2 infection within 21 days after the introduction of the first component of the vaccine

Группа	ИТТ анализ		PP анализ	
	Эргоферон® (n=526)	Плацебо (n=524)	Эргоферон® (n=489)	Плацебо (n=481)
Число (доля участников), абс. (%)	4 (0,76)	16 (3,05)	4 (0,82)	16 (3,33)
ОШ	0,243		0,240	
95% ДИ	0,08–0,73		0,08–0,72	
Статистика	$\chi^2=7,39$; $Z=2,72$; $p=0,0066$		$\chi^2=7,56$; $Z=2,74$; $p=0,0060$	

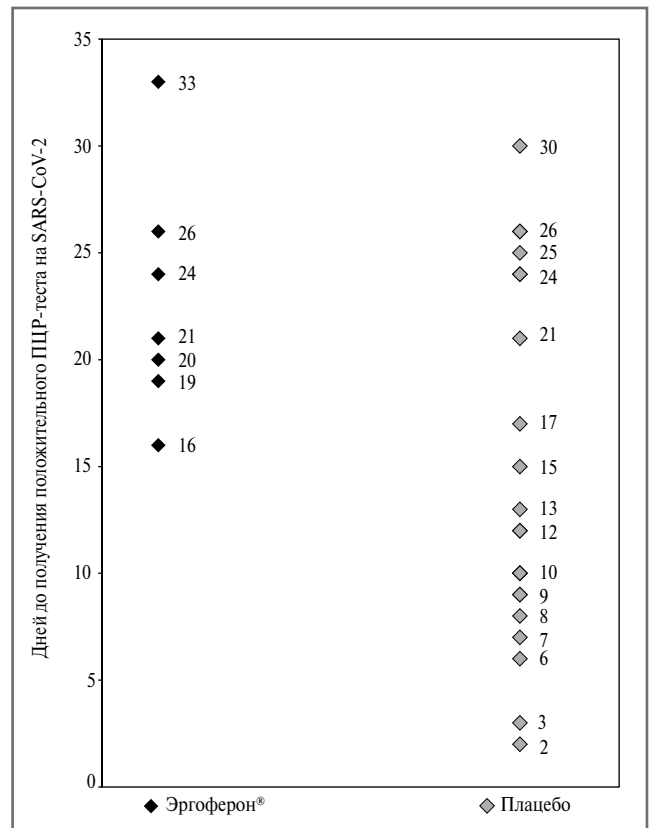


Рис. 4. Количество дней от введения компонента I вакцины до положительного ПЦР-теста на SARS-CoV-2.

Fig. 4. The number of days from the introduction of component I of the vaccine to a positive SARS-CoV-2 PCR test.

- для ИТТ выборки ОШ 0,243 [0,08–0,73], т.е. шанс заболеть SARS-CoV-2 инфекцией в первые 3 нед после введения первого компонента вакцины при профилактическом приеме препарата Эргоферон® составляет 24,3% от шанса заболеть в группе Плацебо, или, иначе говоря, прием препарата Эргоферон® снижает шанс заболевания SARS-CoV-2 инфекцией на 75,7% по сравнению с плацебо. ОР заболеть SARS-CoV-2 инфекцией на фоне приема препарата Эргоферон® в 4,02 раза меньше по сравнению с плацебо;
- для PP выборки ОШ 0,240 [0,08–0,72], т.е. шанс заболеть SARS-CoV-2 инфекцией в первые 3 нед после введения первого компонента вакцины при профилактическом приеме препарата Эргоферон® составляет 24% от шанса заболеть при приеме плацебо. Другими словами, прием препарата Эргоферон® снижает шанс заболеть SARS-

CoV-2 инфекцией на 76,0% по сравнению с плацебо. ОР заболеть SARS-CoV-2 инфекцией на фоне профилактического приема препарата Эргоферон® в 4,07 раза меньше по сравнению с плацебо.

Результаты оценки безопасности

В ходе исследования зарегистрированы сообщения о НЯ, полученные в результате наблюдения, опроса участников врачами-исследователями, а также на основании анализа данных электронного дневника участника. Всего в течение периода лечения и наблюдения зарегистрировано 19 НЯ у 15 (2,9%) участников группы препарата Эргоферон® и 20 НЯ у 15 (2,9%) участников группы Плацебо. Частотный анализ (точный критерий Фишера) не показал значимых различий между числом участников с НЯ в группах препарата Эргоферон® и Плацебо ($p=1,00$). Число пациентов с НЯ, имеющих отношение к тому или иному коду MedDRA, также значимо не различалось между двумя группами. Из 19 случаев НЯ в группе препарата Эргоферон® в 4 случаях отмечены нарушения со стороны дыхательной системы (аллергический ринит, $n=1$; кашель, $n=1$; першение в горле, $n=1$; ринорея, $n=1$), 2 случая НЯ – повышение АД, тошнота ($n=2$), 2 случая – инфекции дыхательных путей (вирусная инфекция, $n=1$; пневмония, $n=1$), 3 случая – мышечная боль, а также головная боль ($n=1$), мигрень ($n=2$), общая слабость ($n=1$), боль в месте инъекции ($n=1$). В группе препарата Эргоферон® 18 случаев НЯ завершились выздоровлением/разрешением, 1 случай серьезного НЯ (СНЯ) – неполным выздоровлением. В группе препарата Эргоферон® зарегистрировано одно не связанное с приемом препарата СНЯ – синдром слабости синусового узла у 72-летней пациентки, по поводу которого она госпитализирована. Ей произведена экстренная имплантация кардиостимулятора, исход СНЯ – разрешение. В группе Плацебо отмечены желудочно-кишечные нарушения ($n=3$), 2 случая инфекций дыхательных путей, 4 эпизода повышения АД, ринит ($n=1$), одышка при физической нагрузке ($n=1$), головная боль ($n=5$), слабость ($n=1$), недомогание ($n=1$), прекардиальная боль ($n=1$) и поствакцинальная реакция ($n=1$). Статистический анализ (точный критерий Фишера) показал, что группы не имеют различий по степени тяжести НЯ ($p=0,32$) и исходу НЯ ($p=0,49$).

Проведенная по результатам подсчета возвращенного на Визите 2 исследуемого препарата оценка комплаентности продемонстрировала высокий уровень приверженности пациентов назначенной терапии – $100,5 \pm 7,6$ [$99,4 \pm 3,2$]% в группе препарата Эргоферон® и $99,4 \pm 11,6$ [$98,7 \pm 8,6$]% в группе Плацебо (критерий Вилкоксона, ИТТ анализ: $Z=0,53$; $p=0,60$; РР анализ: $Z=0,21$; $p=0,84$; результат проверки на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка: ИТТ и РР: $p<0,0001$ и для препарата Эргоферон®, и для плацебо).

Обсуждение

Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ в параллельных группах проводилось с целью оценки эффективности и безопасности препарата Эргоферон® в качестве средства неспецифической профилактики COVID-19 у лиц, вакцинирующихся против новой коронавирусной инфекции. В проведенном РКИ препарат Эргоферон® назначался по новой профилактической схеме – по 1 таблетке на прием 2 раза в день в течение 3 нед. Длительность профилактического курса приема препарата обусловлена его механизмом действия и закономерностями формирования специфического противовирусного гуморального ответа на SARS-CoV-2* [19, 20]. Образование

специфических вируснейтрализующих антител начинается с 3-й недели после введения компонента I вакцины «Гам-КОВИД-Вак» [3]. В период между первым и вторым введением вакцины (в течение 3 нед), когда отсутствуют специфические вируснейтрализующие антитела, у человека имеется риск инфицирования SARS-CoV-2 и развития COVID-19. В связи с этим существует необходимость активации факторов неспецифического иммунитета у вакцинированных компонентом I для предотвращения данного риска, что и обусловило выбор 3-недельной продолжительности профилактического приема препарата Эргоферон®.

Для оценки эффективности и безопасности профилактического приема препарата Эргоферон® в описанной выше дозировке у вакцинирующихся от новой коронавирусной инфекции проанализировано число лабораторно подтвержденных с помощью ОТ-ПЦР теста случаев SARS-CoV-2 инфекции у пациентов за время участия в исследовании, долей госпитализированных с COVID-19, наличие и характер НЯ и другие параметры безопасности в группах Препарата и Плацебо. Проведенный сравнительный анализ эффективности профилактического применения препарата Эргоферон® и плацебо по количеству лабораторно подтвержденных методом ОТ-ПЦР случаев симптоматической или бессимптомной SARS-CoV-2 инфекции у вакцинирующихся лиц позволил объективно оценить профилактическую эффективность препарата Эргоферон® в отношении SARS-CoV-2 инфекции.

Результаты анализа по первичному критерию эффективности продемонстрировали статистически значимое превосходство препарата Эргоферон® в профилактике развития COVID-19 при сопровождении вакцинации по сравнению с плацебо ($p=0,0046$ [$p=0,0041$]). Применение препарата Эргоферон® в течение 3 нед после введения первого компонента вакцины «Гам-КОВИД-Вак» обеспечивает эффективную защиту в течение 5 нед вакцинального и поствакцинального периодов.

Проведенный анализ ОШ и ОР продемонстрировал более чем трехкратное превосходство профилактической эффективности препарата Эргоферон® по сравнению с плацебо как в ИТТ, так и в РР выборке – ОШ 0,308 [0,303], а ОР в 3,16 [3,2] раза меньше ($p=0,0046$ [$p=0,0041$]). Дополнительный анализ результатов общей статистики по всем ИЦ подтвердил значимо меньшее количество случаев SARS-CoV-2 инфекции среди пациентов, получавших для профилактики препарат Эргоферон® ($p=0,0042$ [$p=0,0050$]).

Таким образом, результаты проведенного исследования доказывают, что применение препарата Эргоферон® по 1 таблетке 2 раза в день в течение 3 нед после введения компонента I вакцины «Гам-КОВИД-Вак» более чем в 3 раза снижает риск заболевания SARS-CoV-2 инфекцией у вакцинирующихся лиц. Препарат Эргоферон® является эффективным лекарственным средством для профилактики COVID-19, обеспечивая эффективную защиту от SARS-CoV-2 инфекции в течение 5 нед вакцинального и поствакцинального периодов.

Полученные по дополнительной конечной точке данные показали, что госпитализированных по поводу COVID-19 пациентов среди заболевших на фоне приема препарата Эргоферон® не было. Таким образом, можно предположить, что в случае контакта вакцинирующегося с носителем SARS-CoV-2 инфекции и развития COVID-19 Эргоферон® способствует более легкому течению заболевания, лечение которого возможно в амбулаторных условиях.

Результаты Post hoc анализа эффективности позволили сделать вывод о значимо большей продолжительности периода от введения компонента I вакцины «Гам-КОВИД-Вак» до положительного ПЦР теста на SARS-CoV-2 при профи-

лактическом приеме препарата Эргоферон® – $22,7 \pm 5,6$ дня против $14,5 \pm 8,3$ дня при приеме плацебо ($p=0,0363$). На фоне применения препарата Эргоферон® в течение 3 нед между введением компонентов I и II вакцины «Гам-КОВИД-Вак» риск заболеть SARS-CoV-2 инфекцией у вакцинирующихся снижается более чем в 4 раза ($p=0,0066$ [$p=0,006$]). Препарат максимально эффективен именно в критически значимый период, когда наиболее важна защита от COVID-19 в связи с отсутствием вируснейтрализующих антител. Стоит отметить актуальность и важность проблемы дополнением специфической профилактики использованием неспецифических иммунопрофилактических средств [21].

Анализ безопасности показал, что препарат Эргоферон® безопасен в качестве средства неспецифической профилактики COVID-19 у лиц, вакцинирующихся против новой коронавирусной инфекции. В ходе исследования не зарегистрировано ни одного НЯ, имевшего достоверную связь с препаратом Эргоферон®.

Совместное применение препарата Эргоферон® с лекарственными средствами различных классов для лечения сопутствующих заболеваний у участников исследования, в том числе препаратами, действующими на ренин-ангиотензиновую систему, β -адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, диуретиками, антитромботическими средствами, гиплипидемическими средствами, препаратами для лечения сахарного диабета (инсулин гларгин, инсулин детемир, инсулин лизпро, дулагlutид, метформин), половыми гормонами и модуляторами половой системы, не приводило к развитию реакций негативного взаимодействия.

Профилактический прием препарата Эргоферон® в течение 3 нед между введением компонентов I и II вакцины «Гам-КОВИД-Вак» (Спутник-V) хорошо переносился участниками исследования и имел высокий процент комплаентности.

Профилактический курс препарата Эргоферон® в период между введением компонентов I и II вакцины «Гам-КОВИД-Вак» направлен на активацию неспецифических механизмов иммунной защиты, что не сопряжено с угнетающим воздействием на выработку специфических вируснейтрализующих антител. Профилактическая эффективность препарата объясняется механизмом действия как его отдельных компонентов, так и их суммарной синергетической активностью*.

Полученный положительный опыт применения препарата Эргоферон® для сопровождения вакцинации от новой коронавирусной инфекции с целью ее неспецифической профилактики у вакцинирующихся и механизм действия препарата позволяют предполагать его эффективность и в качестве средства постконтактной профилактики COVID-19, что требует дальнейшего изучения в рамках последующих клинических исследований.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ позволяют заключить, что препарат Эргоферон® является эффективным и безопасным лекарственным средством профилактики COVID-19, обеспечивая защиту от новой коронавирусной инфекции в период отсутствия и начальной стадии выработки антител против вируса SARS-CoV-2.

Раскрытие интересов. Эргоферон® – коммерческий препарат, производимый и реализуемый ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг». На территории РФ действует патент, защищающий Эргоферон® и принадлежащий в настоящее время ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг». М.Г. Авдеева, О.Н. Белоусова, Е.А. Орлова, Р.Ф. Хамитов, Ю.Г. Шварц, И.Э. Кравченко получали гранты исследователя от ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» на проведение данного клинического исследования. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Disclosure of interest. Ergoferon® is commercial drug produced by ООО «NPF «Materia Medica Holding». In the Russian Federation, there is patent that protect Ergoferon® that is currently owned by ООО «NPF «Materia Medica Holding». M.G. Avdeeva, O.N. Belousova, E.A. Orlova, R.F. Khamitov, Yu.G. Shvarts, I.E. Kravchenko received a researchers grant from ООО «NPF «Materia Medica Holding» to conduct this clinical study. The authors of this article confirm that there is no other possible conflict of interest to declare.

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным экспертным Советом по этике при Минздраве России (№286 от 31.08.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of the Ministry of Health of Russia (№286 of 31.08.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Исследование финансировалось за счет гранта ООО «НПФ «Материя Медика холдинг» (Москва, Россия). Регистрационный номер clinicaltrials.gov – NCT05069649. Статистический анализ и текущие расходы на обработку статьи предоставлены ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг».

Funding source. The study was funded by ООО «NPF «Materia Medica Holding» (Moscow, Russia). The study was registered in clinicaltrials.gov (NCT05069649). Statistical analysis and current expenses for the processing of article were provided by ООО «NPF «Materia Medica Holding».

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
 ИЛУ – информационный листок
 ИФН-γ – интерферон γ
 ИЦ – исследовательский центр
 НЯ – нежелательное явление
 ОР – относительный риск
 ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией
 ОШ – отношение шансов
 РКИ – рандомизированное клиническое исследование
 СНЯ – серьезное нежелательное явление
 ТО – технологически обработанный
 ФИС – форма информированного согласия
 СМН – критерий Кохрана–Мантеля–Хензеля

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 16 (18.08.2022). Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347896/ Ссылка активна на 15.10.2022 [Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)", version 16 (18.08.2022). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V12.pdf. Accessed: 15.10.2022 (in Russian)].
- Медуницын Н.В. Проблемы коррекции иммунитета при вакцинации. *Иммунология*. 2017;38(3):148-54 [Medunitsyn NV. The problem of correction of immunity in vaccination center of expertise of medical application. *Immunologiya*. 2017;38(3):148-54 (in Russian)]. DOI:10.18821/0206-4952-2017-38-3-148-154
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397(10275):671-81. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00234-8
- Külper-Schiek W, Piechotta V, Pilic A, et al. Facing the Omicron variant: how well do vaccines protect against mild and severe COVID-19? Third interim analysis of a living systematic review. *Front Immunol*. 2022;13:940562. DOI:10.3389/fimmu.2022.940562
- Brüssow H. COVID-19: vaccination problems. *Environ Microbiol*. 2021;23(6):2878-90. DOI:10.1111/1462-2920.15549
- Weekly epidemiological update on COVID-19 – 26 October 2022. Edition 115. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---26-october-2022>. Accessed: 03.11.2022.
- Han X, Xu P, Ye Q. Analysis of COVID-19 vaccines: Types, thoughts, and application. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(9):e23937. DOI:10.1002/jcla.23937
- Epstein O. The Spatial Homeostasis Hypothesis. *Symmetry*. 2018;10:103. DOI:10.3390/sym10040103
- Tarasov SA, Gorbunov EA, Don ES, et al. Insights into the Mechanism of Action of Highly Diluted Biologics. *J Immunol*. 2020;205(5):1345-54. DOI:10.4049/jimmunol.2000098
- Woods KN. New insights into the microscopic interactions associated with the physical mechanism of action of highly diluted biologics. *Sci Rep*. 2021;11(1):13774. DOI:10.1038/s41598-021-93326-1
- Penkov N, Penkova N. Analysis of Emission Infrared Spectra of Protein Solutions in Low Concentrations. *Front Phys*. 2020;8:624779. DOI:10.3389/fphy.2020.624779
- Lobyshev VI. Evolution of High-Frequency Conductivity of Pure Water Samples Subjected to Mechanical Action: Effect of a Hypomagnetic Field. *Physics of Wave Phenomena*. 2021;29:98-101. DOI:10.3103/S1541308X21020084
- Gudkov SV, Penkov NV, Baimler IV, et al. Effect of Mechanical Shaking on the Physicochemical Properties of Aqueous Solutions. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8033. DOI:10.3390/ijms21218033
- Емельянова А.Г., Тарасов С.А., Морозов С.Г. Противовоспалительное действие релиз-активных антител к интерферону-гамма, CD4-рецептору и гистамину при респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. *Патогенез*. 2019;17(1):85-9 [Emelianova AG, Tarasov SA, Morozov SG. Anti-inflammatory activity of released-active antibodies to interferon-gamma, CD4-receptor, and histamine against respiratory-syncytial viral infection]. *Patogenez*. 2019;17(1):85-9 (in Russian)].
- Emel'yanova AG, Grechenko VV, Petrova NV, et al. Effects of Release-Active Antibodies to CD4 Receptor on the Level of Ick-Kinase in Cultured Mononuclear Cells from Human Peripheral Blood. *Bull Exp Biol Med*. 2017;162(3):323-6. DOI:10.1007/s10517-017-3606-4
- Емельянова А.Г. Иммунотропные эффекты комплексного препарата на основе антител к ИФН-гамма, CD4-рецептору и гистамину при респираторных инфекциях, вызываемых РНК-содержащими вирусами: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2021 [Emel'anova AG. Immunotropic effects of complexed preparation on the basis of antitel k IFN-gamma, CD4-retseptoru i gistaminu pri respiratornykh infektsiiakh, vyzyvaemykh RNK-soderzhashchimi virusami: autoref. dis. ... cand. biol. nauk. Tomsk, 2021 (in Russian)].
- Горелов А.В., Геппе Н.А., Блохин Б.М., и др. Влияние иммуномодулирующей терапии на течение острых респираторных инфекций вирусной этиологии: метаанализ клинических исследований эффективности и безопасности препарата Эргоферон® в лечении гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. *Вопросы практической педиатрии*. 2021;16(4):83-97 [Gorelov AV, Geppe NA, Blokhin BM, et al. Impact of immunomodulation therapy on the course of acute viral respiratory infections: a meta-analysis of clinical trials assessing the efficacy and safety of Ergoferon in the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2021;16(4):83-97 (in Russian)]. DOI:10.20953/1817-7646-2021-4-83-97
- База данных клинических исследований национальной медицинской библиотеки США. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05069649?term=Ergoferon&draw=2&rank=2>. Ссылка активна на 15.10.2022 [Database of clinical trials of National library of medicine. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05069649?term=Ergoferon&draw=2&rank=2>. Accessed: 15.10.2020].
- Bonifacius A, Tischer-Zimmermann S, Dragon AC, et al. COVID-19 immune signatures reveal stable antiviral T cell function despite declining humoral responses. *Immunity*. 2021;54(2):340-54.e6. DOI:10.1016/j.immuni.2021.01.008
- Burton AR, Maini MK. Human antiviral B cell responses: Emerging lessons from hepatitis B and COVID-19. *Immunol Rev*. 2021;299(1):108-17. DOI:10.1111/imr.12953
- Калужин О.В., Андронova Т.М., Караулов А.В. БЦЖ, мурамил-пептиды, тренированный иммунитет (часть II): низкомолекулярная альтернатива многокомпонентным бактериальным иммуностимуляторам для профилактики респираторных инфекций в условиях пандемии COVID-19. *Терапевтический архив*. 2021;93(1):108-13 [Kalyuzhin OV, Andronova TM, Karaulov AV. BCG, muramylpeptides, trained immunity (part II): a low molecular weight alternative to multicomponent bacterial immunostimulants for prevention of respiratory infections during a pandemic. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(1):108-13 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.01.200554

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.11.2022



OMNIDOCTOR.RU

Новый подход к этиотропной терапии ОРВИ у детей

А.У. Сабитов^{✉1}, О.П. Ковтун¹, Е.В. Эсауленко², П.В. Сорокин³

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ООО «Фармавирон», Новоуральск, Россия

Аннотация

Цель. Подтверждение эффективности и безопасности препарата риамилловир (Триазавирин®), капсулы 100 мг, у детей 12–17 лет с диагнозом острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ).

Материалы и методы. В многоцентровое исследование включены 269 пациентов с диагнозом ОРВИ (коды по МКБ-10: J00, J02, J02.9, J04, J04.0, J04.1, J04.2, J06, J06.0, J06.9), подтвержденным методом полимеразной цепной реакции, при наличии клинических проявлений. Пациентов включали в исследование после подписания одним из родителей/усыновителей и самим пациентом информированного согласия на участие в исследовании. Интервал между появлением первых симптомов заболевания и включением пациента в исследование не превышал 36 ч.

Результаты. В результате клинического исследования установлены эффективность и безопасность лечения препаратом риамилловир (Триазавирин®) больных детей в возрасте 12–17 лет с диагнозом ОРВИ. Показано снижение длительности заболевания при применении препарата риамилловир по сравнению с контрольной группой. Во время проведения исследования серьезных нежелательных явлений выявлено не было.

Заключение. В результате проведенного клинического исследования установлены высокая эффективность, безопасность и хорошая переносимость препарата риамилловир в лечении детей в возрасте 12–17 лет с диагнозом ОРВИ. Рекомендовано использование препарата риамилловир в клинической практике в качестве этиотропной терапии у детей в возрасте 12–17 лет с диагнозом ОРВИ ввиду высокой эффективности и безопасности.

Ключевые слова: ОРВИ, дети, риамилловир, этиотропная терапия

Для цитирования: Сабитов А.У., Ковтун О.П., Эсауленко Е.В., Сорокин П.В. Новый подход к этиотропной терапии ОРВИ у детей. Терапевтический архив. 2022;94(11):1278–1284. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201979

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

A new approach to etiotropic therapy ARVI in children

Alebai U. Sabitov^{✉1}, Olga P. Kovtun¹, Elena V. Esaulenko², Pavel V. Sorokin³

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³“Pharmaviron” LLC, Novouralsk, Russia

Abstract

Aim. Confirmation of the efficacy and safety of the drug riamilovir (Triazavirin®), 100 mg capsules, in children aged 12–17 years with the diagnosis of acute viral respiratory infection (ARVI).

Materials and methods. The multicenter study included 269 patients diagnosed with acute viral respiratory infection (ICD-10 code: J00, J02, J02.9, J04, J04.0, J04.1, J04.2, J06, J06.0, J06.9) in the presence of clinical manifestations and confirmation of the etiology of the disease by laboratory tests (PCR method). Patients were included in the study after one of the patient's parents/adoptive parents and the patient signed an informed consent to participate in the study. The interval between the appearance of the first symptoms of the disease and the inclusion of the patient in the study did not exceed 36 hours.

Results. As a result of a clinical study, the efficacy and safety of treatment with riamilovir (Triazavirin®) in sick children aged 12–17 years with a diagnosis of ARVI was shown. A decrease in the duration of the disease was shown when using the drug riamilovir (Triazavirin®) compared with the control group. No serious adverse events were detected during the study.

Conclusion. As a result of the conducted clinical study, the high efficacy, safety and good tolerability of the drug riamilovir in the treatment of children aged 12–17 years with a diagnosis of ARVI was established. It is recommended to use the drug riamilovir in clinical practice as an etiotropic therapy in children aged 12–17 years with a diagnosis of ARVI due to its high efficacy and safety.

Keywords: acute viral respiratory infection, ARVI, children, riamilovir, etiotropic antiviral therapy

For citation: Sabitov AU, Kovtun OP, Esaulenko EV, Sorokin PV. A new approach to etiotropic therapy ARVI in children. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(11):1278–1284. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201979

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Сабитов Алебай Усманович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ. Тел. +7(343)214-86-69; e-mail: postdiplom@usma.ru; ORCID: 0000-0003-0858-9529

Ковтун Ольга Петровна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор ФГБОУ ВО УГМУ. ORCID: 0000-0002-5250-7351

Эсауленко Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО СПбГМУ. ORCID: 0000-0003-3669-1993

Сорокин Павел Владимирович – канд. фарм. наук, ген. дир. ООО «Фармавирон». ORCID: 0000-0002-1477-8521

✉ **Alebai U. Sabitov.** E-mail: postdiplom@usma.ru; ORCID: 0000-0003-0858-9529

Olga P. Kovtun. ORCID: 0000-0002-5250-7351

Elena V. Esaulenko. ORCID: 0000-0003-3669-1993

Pavel V. Sorokin. ORCID: 0000-0002-1477-8521

Введение

В клинической практике существует собирательное понятие «острые респираторные вирусные инфекции» (ОРВИ), которое подразумевает ряд заболеваний преимущественно верхних дыхательных путей с проявлениями катарально-воспалительного синдрома и интоксикацией. Спектр возбудителей ОРВИ, ежегодно вызывающих эпидемии в мире в осенне-зимний период, включает РНК- и ДНК-содержащие вирусы различных семейств, чаще всего рино-, бока-, адено-, метапневмо-, коронавирусы, вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальные вирусы. Отмечено, что некоторые рино-, адено- и энтеровирусы могут вызывать устойчивый иммунитет, являющийся типоспецифическим, что не исключает заражение другими серотипами вирусов. А в случае заражения вирусами парагриппа, респираторно-синцитиальными вирусами, коронавирусами стойкого иммунитета не образуется [1].

Доля ОРВИ в общей структуре инфекционных болезней составляет 86,5–95% в зависимости от сезона и возраста. На долю вирусных инфекций у детей приходится более 95%, бактериальных – до 3%, остальные составляют менее 1% случаев. Эпидемическую ситуацию по заболеваемости ОРВИ, включая грипп, определяют дети – более 63,2%. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире гриппом болеют каждый 3–5-й ребенок и 5–10-й взрослый [2, 3].

ОРВИ входят в 5 ведущих причин смерти в мире и представляют серьезную проблему для общественного здравоохранения стран вне зависимости от уровня экономического развития, но наиболее актуальны для развивающихся стран [4].

В настоящее время внимание медицинского сообщества сосредоточено на заболеваемости ОРВИ у детей и гриппом у взрослых, так как существует недооцененное бремя коинфицирования 2 вирусами и более, что усугубляется продолжающейся пандемией COVID-19. Кроме того, существуют различные причины, по которым многие респираторные вирусы обычно не выявляются, поэтому их можно считать игнорируемыми с диагностической и клинической точки зрения [5–7].

Порядок оказания помощи подразумевает, что ребенок с ОРВИ обычно наблюдается в амбулаторно-поликлинических условиях врачом-педиатром. Стационарное лечение (госпитализация) может потребоваться при развитии осложнений и длительной фебрильной лихорадке. Осложнения ОРВИ в большинстве случаев определяются присоединением бактериальной инфекции. Так, существует риск развития острого среднего отита на фоне течения назофарингита, особенно у детей раннего возраста, обычно на 2–5-е сутки болезни. Его частота может достигать 20–40% [8, 9]. Кроме того, респираторная инфекция может явиться триггером обострения хронических заболеваний, чаще всего бронхиальной астмы и инфекции мочевыводящих путей [1].

Заболеваемость ОРВИ наиболее высока в период с сентября по апрель, пик заболеваемости приходится на февраль и март. По состоянию на 41 нед 2022 г. (17.10.2022–23.10.2022) на территории России уровень заболеваемости населения ОРВИ и гриппом составляет 68,2 на 10 тыс. населения. В межэпидемический период по гриппу заболеваемость ОРВИ обусловлена респираторными вирусами негриппозной этиологии (риновирусами, вирусами парагриппа, аденовирусами, респираторно-синцитиальными вирусами и др.) [10].

Действующие клинические рекомендации Минздрава России по лечению гриппа и ОРВИ у взрослых подчерки-

вают важность раннего назначения этиотропной терапии вирусных инфекций и необходимости приложения усилий по поиску новых этиотропных противовирусных препаратов, направленных непосредственно на жизненный цикл вирусов, а именно тормозящих процесс размножения вируса. Одним из этиотропных противовирусных препаратов, рекомендуемых Минздравом России для лечения гриппа и ОРВИ у взрослых, является препарат риамилловир (Триазавирин*) [11, 12].

Основанием для включения препарата риамилловир в клинические рекомендации Минздрава России стали результаты многоцентровых рандомизированных сравнительных клинических исследований у пациентов старше 18 лет с диагнозами ОРВИ и гриппа, в которых были установлены высокая противовирусная эффективность, безопасность и хорошая переносимость препарата риамилловир в терапии вирусных инфекций [13–17].

Метаанализ мультицентровых рандомизированных клинических исследований, проведенный в соответствии с принципами PRISMA, показал, что применение препарата Триазавирин* (риамилловир) статистически достоверно влияет на выраженность клинических симптомов у пациентов с гриппом и ОРВИ, в связи с чем препарат может быть использован для стартовой терапии взрослых больных с респираторными заболеваниями вирусной этиологии (ОРВИ, грипп). Кроме того, терапия препаратом риамилловир имеет статистически достоверные преимущества по различным показателям по сравнению как с группой плацебо, так и с группой сравнения (осельтамивир) [18, 19].

Полученные у взрослых пациентов результаты позволили запланировать и провести многоцентровое рандомизированное двойное слепое сравнительное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности применения препарата риамилловир (капсулы 100 мг) у детей в возрасте 12–17 лет с диагнозом ОРВИ.

Цель исследования – подтверждение эффективности и безопасности препарата риамилловир (Триазавирин*), капсулы 100 мг, у детей 12–17 лет с диагнозом ОРВИ.

Для достижения поставленной цели предполагалось решить следующие задачи:

- оценить эффективность и безопасность препарата риамилловир, капсулы 100 мг, в сравнении с плацебо в составе терапии ОРВИ у детей в возрасте 12–17 лет;
- изучить фармакокинетику препарата риамилловир, капсулы 100 мг, у детей в возрасте 12–17 лет.

Материалы и методы

В многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование включены 269 пациентов с клинически и лабораторно (методом полимеразной цепной реакции – ПЦР) подтвержденным диагнозом ОРВИ (коды по МКБ-10: J00, J02, J02.9, J04, J04.0, J04.1, J04.2, J06, J06.0, J06.9). Включение в исследование происходило после подписания одним из родителей/усыновителей и самим пациентом информированного согласия на участие в исследовании. Интервал между появлением первых симптомов заболевания и включением пациента в исследование составлял не более 36 ч. В критерии не включения были внесены наличие в анамнезе вакцинации против гриппа, SARS-CoV-2, проведенной в течение 12 мес до скрининга, а также положительный результат ПЦР на вирусы гриппа и SARS-CoV-2. Завершили исследование в соответствии с протоколом 232 пациента, в том числе 117 в группе 1 (пациенты, принимающие риамилловир) и 115 в группе 2 (пациенты, принимающие плацебо). Рандомизация осуществлялась методом конвертов.

Согласно Разрешению Минздрава России, в клиническом исследовании участвовали 9 центров, в том числе ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, ГБУЗ Пермского края «Городская детская клиническая поликлиника №5». Клиническая часть исследования проведена в период с 15.01.2022 по 26.05.2022.

Проведено проспективное сравнительное плацебо-контролируемое параллельно-управляемое адаптивное многоцентровое клиническое исследование эффективности и безопасности лекарственного препарата риамилон с исследованием его фармакокинетики (ФК; III фаза). Для 20 пациентов, участвующих в ФК-части исследования и принимающих исследуемый препарат, исследование являлось открытым относительно терапии, рандомизированным относительно дозы 1-го приема препарата и участия в фармакокинетическом исследовании после 5 дней терапии, для остальных пациентов – двойным слепым рандомизированным (ни врач-исследователь, ни пациент не знали, какой препарат используется).

Клиническое исследование проводилось в 2 этапа с промежуточным анализом ФК и безопасности препарата между ними:

- I этап – изучение ФК и безопасности препарата на небольшом количестве пациентов, подбор схемы терапии;
- II этап – изучение эффективности и безопасности, подтверждение обоснованной схемы терапии.

Периоды исследования включали скрининг (день 0), рандомизацию (день 1-й), период терапии длительностью 5 дней, период последующего наблюдения длительностью 9±1 день после завершения терапии. Общая продолжительность участия пациента в исследовании составляла не более 16 дней. Между визитами 2–4 пациенты/родители/усыновители самостоятельно заполняли дневник пациента.

На этапе I исследования 20 пациентов, участвующих в ФК-части исследования, соответствующих критериям включения при отсутствии каких-либо критериев исключения и исключения, были рандомизированы в 2 группы в соотношении 1:1:

- группа 1 (10 пациентов) – препарат риамилон, капсулы 100 мг, 1-й прием 100 мг (1 капсула), далее терапия по схеме, соответствующей группе I (3 раза в день по 1 капсуле и 2 капсулы 1 раз на ночь в течение 5 сут);
- группа 2 (10 пациентов) – препарат риамилон, капсулы 100 мг, 1-й прием 200 мг (2 капсулы), далее терапия по схеме, соответствующей группе I (3 раза в день по 1 капсуле и 2 капсулы 1 раз на ночь в течение 5 сут).

На II этапе исследования оставшиеся пациенты были рандомизированы в 2 группы:

- группа I – риамилон, капсулы 100 мг, по 1 капсуле 3 раза в день и 2 капсулы на ночь (суточная доза исследуемого препарата 500 мг, курсовая 2500 мг) в течение 5 сут;
- группа II – плацебо по 1 капсуле 3 раза в день и 2 капсулы на ночь, в течение 5 сут.

Оценка эффективности проводилась на основе анализа первичных и вторичных конечных точек у пациентов с ОРВИ (с лабораторно подтвержденным методом ПЦР наличием РНК/ДНК вируса, отсутствием маркеров вируса гриппа и SARS-CoV-2), принявших хотя бы 1 раз препарат и соответствующих критериям отбора.

Первичная конечная точка представляла собой время до наступления стойкого улучшения клинических симптомов по шкале тяжести состояния при ОРВИ (менее или равно 2 баллам при условии наличия не более 1 балла для 1 симптома) при нормализации температуры (менее 37°C), под стойким улучшением подразумевается сохранение симптомов улучшения на протяжении не менее 22 ч.

Вторичные конечные точки:

- площадь под кривой «балл по шкале тяжести состояния пациента с ОРВИ – время» в течение 5 дней терапии;
- время до нормализации температуры тела от момента появления первых симптомов заболевания, измеряемое в часах (под нормализацией понимается установление температуры ниже 37°C без подъема выше данных значений в последующий период);
- время до исчезновения всех симптомов по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ от момента появления первых симптомов заболевания;
- доля пациентов с нормализацией температуры тела ниже 37°C к 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8-му дням от момента появления первых симптомов заболевания;
- доля пациентов с полным исчезновением всех симптомов к 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8-му дням от момента появления первых симптомов заболевания;
- средняя температура тела к 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8-му дням от момента появления первых симптомов заболевания;
- время от момента появления до исчезновения катарально-респираторного синдрома, включающего боли в горле, кашель, охриплость, чихание, насморк, заложенность носа (по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ), в популяции пациентов, у которых проявлялись соответствующие симптомы;
- средний балл по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ катарально-респираторного синдрома, включающего боли в горле, кашель, охриплость, чихание, насморк, заложенность носа, к 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8-му дням от момента появления первых симптомов заболевания;
- время от момента появления до исчезновения интоксикации: недомогание, головная боль, боли в мышцах, боли в глазных яблоках (по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ) в популяции пациентов, у которых проявлялись соответствующие симптомы;
- средний балл по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ интоксикации: недомогание, головная боль, боли в мышцах, боли в глазных яблоках к 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8-му дням от момента появления первых симптомов заболевания;
- доля пациентов с осложнениями ОРВИ, развившимися за период с 1 по 6-й и с 1 по 14-й дни от момента появления первых симптомов заболевания;
- сроки развития осложнений ОРВИ от момента появления первых симптомов заболевания;
- уровень повторного выделения антигенов вирусов ОРВИ в мазках слизистой носо/ротоглотки у пациентов (на 6 и 8-е сутки от начала терапии).

Оценка безопасности проводилась на основании анализа частоты возникновения всех нежелательных явлений, динамики лабораторных и инструментальных показателей у всех пациентов, принявших хотя бы 1 раз препарат и соответствующих критериям отбора.

Конечные точки:

- частота и выраженность нежелательных реакций (НР)/серьезных НР (CHP)/серьезных непредвиденных НР (CHNP);

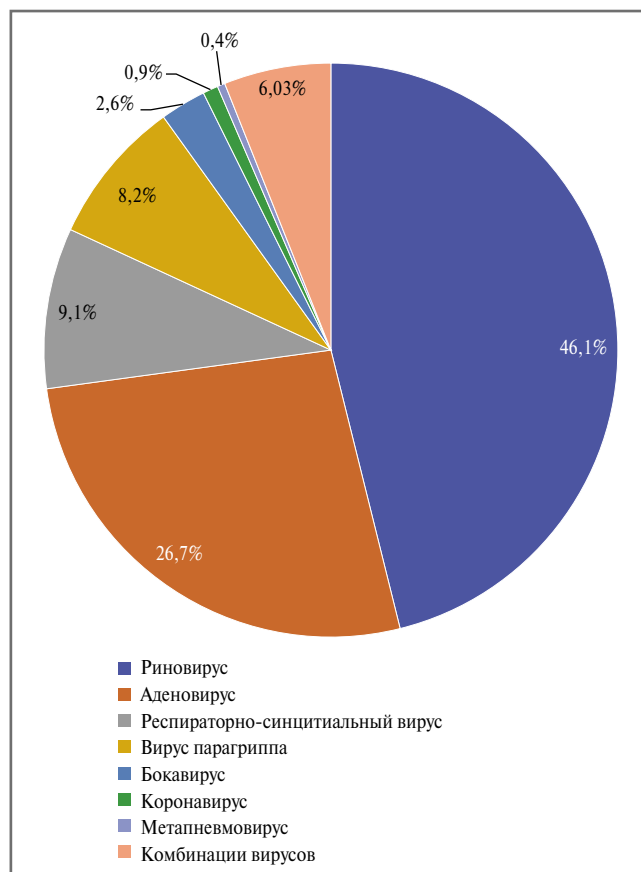


Рис. 1. Общая этиологическая структура респираторных вирусов у пациентов с ОРВИ (n=232) на этапе скрининга, %.

Fig. 1. Total etiological structure of respiratory viruses in patients with ARVI (n=232) at the screening stage, %.

- анализ НР/СНР/СННР, в том числе клинически значимых, по мнению врача-исследователя, отклонений от исходных (на дату скрининга) показателей лабораторных анализов, жизненно важных показателей.

В ходе клинического исследования определялась концентрация риамилвира в плазме крови пациентов в дискретные интервалы времени для построения фармакокинетических кривых «концентрация–время» после 1-кратного применения препарата в дозах 100 и 200 мг и после 5 дней терапии препаратом в дозе 500 мг/сут. У 10 пациентов для определения концентрации риамилвира в плазме был осуществлен забор 8 проб крови через 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5 ч после 1-го приема препарата в дозе 100 мг (1 капсула), у 10 пациентов – забор в аналогичном режиме в дозе 200 мг (2 капсулы) и у 10 пациентов через 5 дней – 11 проб крови по 3 мл через 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ч после последнего приема препарата. Также определялась концентрация риамилвира в моче 20 пациентов: перед 1-м приемом препарата (или в течение первых 2 ч после приема) и через 4–5 ч после его 1-кратного применения. Определение риамилвира в плазме крови и в моче проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии обратной фазы с детекцией вещества проточным УФ-детектором.

Пациенты могли при необходимости принимать назначенные врачом препараты для симптоматической терапии ОРВИ из списка разрешенных протоколом:

- жаропонижающие препараты (парацетамол, ибупрофен, с большим количеством воды), только при тем-

пературе выше 39°C. Интервал между приемом препаратов и оценкой симптомов (лихорадка, головная и другие боли) должен был составлять не менее 8 ч;

- деконгестанты интраназально (фенилэфрин, капли назальные, по 3–4 капли в каждый носовой ход 2 раза в сутки не более 3 дней; оксиметазолин по 1–2 капли 0,025–0,05% раствора в каждый носовой ход 2 раза в сутки или по 2–3 впрыскивания 0,05% спрея не более 7 дней; ксилометазолин, капли назальные, по 1–2 капли или спрей назальный 0,1% по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 2 раза в сутки не более 7 дней). Между приемом препаратов и оценкой симптомов (насморк, заложенность носа, чихание) должно было пройти не менее 12 ч;
- препараты для элиминационной терапии (введение в нос физиологического раствора 2–3 раза в день). Интервал между терапией и оценкой симптомов (насморк, заложенность носа, чихание) должен был составлять не менее 8 ч;
- леденцы или пастилки, содержащие антисептики, для устранения кашля при фарингите, который связан с першением в горле. Между терапией и оценкой симптомов (кашель, охриплость) должно было пройти не менее 8 ч.

К запрещенным протоколом препаратам относились (в любой лекарственной форме):

- лекарственные препараты и биологически активные добавки с основным или побочным действием, влияющим на иммунную систему (иммуностимуляторные, иммуномодуляторные, иммунодепрессивные средства, иммуноглобулины, цитокины, ингибиторы интерлейкина, интерферонотропы, глюкокортикостероиды и др.);
- патогенетические и этиотропные противовирусные лекарственные препараты (такие как имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, ацикловир, занамиров, рибавирин, осельтамивир, римантадин, Анаферон, умифеновир, диоксотетрагидрокситетрагидронафталин, тилорон и др.);
- лекарственные препараты и биологически активные добавки, ингибирующие или индуцирующие ферменты системы цитохрома Р450 (такие как барбитураты, омепразол, циметидин, вориконазол, лансопризол и др.), а также антимикробные препараты (в том числе антибиотики), противокашлевые средства центрального действия, пероральные контрацептивы, вакцины против гриппа, ОРВИ, COVID-19 и др.

Запрещенные протоколом препараты должны быть отменены не менее чем за 30 дней до начала исследования. Запрещено также было физиотерапевтическое лечение.

Для сравнительного анализа длительности симптомов использован анализ выживаемости Каплана–Мейера. Кроме того, для статистической обработки количественных признаков использованы методы дисперсионного анализа и непараметрические методы: критерии Фридмана и Вилкоксона для сравнения каждой группы в динамике и критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни для сравнения групп между собой. Для анализа качественных и ранговых признаков построены таблицы сопряженности и применен точный критерий Фишера. Статистическая обработка проведена с использованием программного обеспечения SAS 9.4.

Результаты

На этапе скрининга были выделены РНК/ДНК следующих вирусов: риновирус, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус парагриппа, бокавирус, коронавирус HCoV-229E, метапневмовирус человека и их

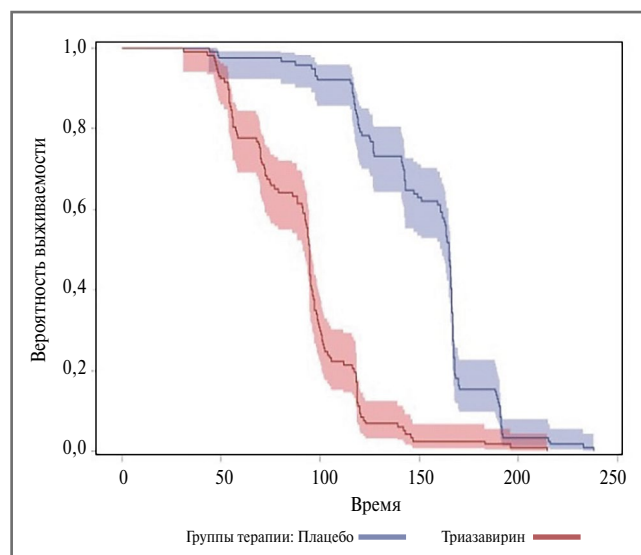


Рис. 2. Кривая анализа выживаемости Каплана–Мейера времени наступления стойкого улучшения клинических симптомов по шкале тяжести состояния при ОРВИ по группам.

Fig. 2. Kaplan–Meyer survival analysis curve of the time of onset of persistent improvement of clinical symptoms on the scale of severity of the ARVI condition by groups.

комбинации. Подробное распределение обнаруженных вирусных представлено на **рис. 1**.

К концу терапии не выявлено антигенов вирусов ОРВИ методом ПЦР.

Между этапами I и II проведен промежуточный анализ данных предварительной безопасности и ФК препарата. После получения положительных выводов промежуточного анализа, которые, по мнению независимого комитета по мониторингу данных клинического исследования, подтвердили возможность использования предложенных дозы и схемы применения препарата у детей, исследование перешло на этап II.

Анализ по первичной точке, предусмотренной протоколом, продемонстрировал, что группа I (принимающих риамилловир) статистически значимо отличалась от группы II по времени наступления стойкого улучшения клинических симптомов по шкале тяжести состояния при ОРВИ ($p < 0,0001$). Так, медианы (95% доверительный интервал – ДИ) в группе I (получавшей риамилловир) и группе II (получавшей плацебо) составили 3,9 (3,7–4,0) и 6,8 (6,6–6,9) дня, или 94,3 (89,5–95,0) и 164,3 (159,4–165,9) ч соответственно (**рис. 2**). Таким образом, гипотеза о превосходстве препарата риамилловир над плацебо была подтверждена, так как в исследовании показано снижение длительности заболевания при применении препарата риамилловир, капсулы 100 мг, по сравнению с плацебо не менее чем на 2 сут.

Относительно вторичных точек установлено, что усредненные показатели площади под кривой «балл по шкале тяжести состояния пациента с ОРВИ – время» после 5 дней терапии статистически значимо (тест Краскела–Уоллиса; $t=6,1$; $p < 0,0001$) различались между терапевтической группой (I) и группой плацебо (II).

Терапевтическая группа получавших риамилловир статистически значимо отличалась от группы получавших плацебо:

- по времени до нормализации температуры тела ($p < 0,0001$). Так, медианы (95% ДИ) в группах I и II со-

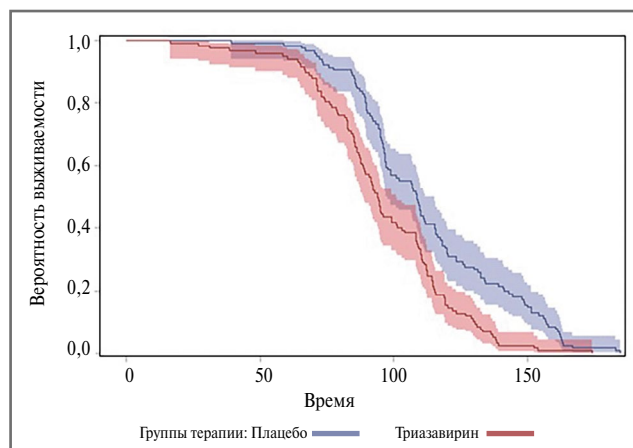


Рис. 3. Кривая анализа времени до нормализации температуры от момента начала лечения по группам.

Fig. 3. Analysis curve of time from the moment of beginning of treatment to normalization of temperature by groups.

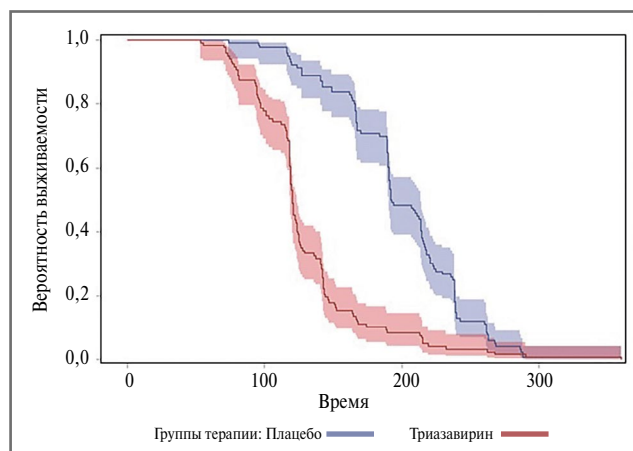


Рис. 4. Кривая анализа времени наступления полного исчезновения клинических симптомов по шкале тяжести состояния при ОРВИ по группам.

Fig. 4. The analysis curve of the time of onset of complete disappearance of clinical symptoms on the scale of severity of the ARVI condition by groups.

ставили 94,1 (88,5–100,9) и 108,7 (97,2–115,2) ч соответственно (**рис. 3**);

- времени стойкого исчезновения всех симптомов по шкале тяжести состояния при ОРВИ ($p < 0,0001$). Так, медианы (95% ДИ) в группах I и II составили 140,3 (136,5–146,1) и 220,3 (210,0–238,2) ч соответственно (**рис. 4**).

В терапевтической группе (риамилловир) наблюдалось существенное превышение доли пациентов:

- с нормализацией температуры к концу 3-го дня в группе I – 43 (36,8%) пациента по сравнению с группой II – 11 (9,6%) пациентов ($p < 0,0001$). Превосходство сохранялось к концу 5-го дня от начала терапии и достигало 90,6% (106 пациентов) в группе I в сравнении с 76,5% (88 пациентов) ($p = 0,004$) в группе II;
- полным исчезновением всех симптомов к концу 3-го дня в группе I – 15 (12,8%) пациентов по сравнению с группой II – 1 (0,9%) пациент ($p = 0,0003$). Превосходство сохранялось до 8-го дня.

По обобщенному показателю средней температуры тела группа получавших риамилловир статистически зна-

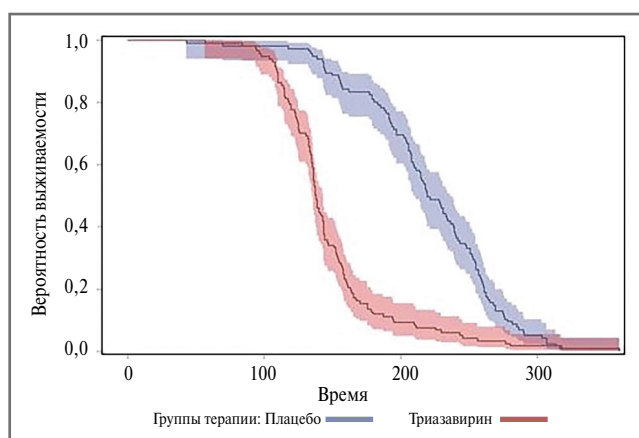


Рис. 5. Кривая анализа времени от момента появления до исчезновения катарально-респираторного синдрома.

Fig. 5. The time curve from the onset to the end of qatar syndrome.

чимо отличалась от группы получавших плацебо на 2, 3, и 4-е сутки терапии ($p=0,029$; $p<0,0001$ и $p=0,013$ соответственно).

Терапевтическая группа пациентов, получавших риамилловир, статистически значимо отличалась от группы пациентов, получавших плацебо, по времени наступления стойкого исчезновения катарально-респираторного синдрома по шкале тяжести состояния при ОРВИ ($p<0,0001$). Так, медианы (95% ДИ) в группах I и II составили 138,5 (135,8–143,3) и 193,6 (216,6–247,3) ч соответственно (рис. 5).

По среднему баллу оценки катарально-респираторного синдрома по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ группа получавших риамилловир статистически значимо отличалась от группы получавших плацебо начиная с 3-х суток терапии ($p<0,0001$).

По времени до исчезновения интоксикации по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ группа I статистически значимо не отличалась от группы II ($p=0,0636$). Также по среднему баллу интоксикации по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ группы I и II статистически значимо не различались почти на всем протяжении исследуемого периода.

В исследуемых группах отмечено статистически значимое снижение частоты выявления типированных антигенов вирусов. На 6-й день от начала терапии повторного выделения типированных антигенов вирусов ОРВИ в мазках слизистой носо/ротоглотки не наблюдалось.

В течение всего исследования не было зарегистрировано осложнений ОРВИ в наблюдаемых группах. СНР за время исследования также не наблюдалось.

Проведенное ФК-исследование показало, что после приема внутрь риамилловир быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальные концентрации были достижимы в среднем через 1 ч – $T_{\max}=1,00$ [0,50; 1,13] ч после приема дозы 100 мг и 0,75 ч – $T_{\max}=0,75$ [0,50; 1,00] ч после приема дозы 200 мг, варьируя в диапазоне 0,5–1,5 и 0,5–1,0 ч соответственно. Период полувыведения для дозы 100 мг составил 1,20 [0,88; 1,61] ч, для дозы 200 мг – 1,31 [1,06; 2,70] ч. Элиминация носила 2-фазный характер. Среднее время пребывания в организме молекулы лекарственного вещества составило около 2 ч – $MRT=2,06$ [1,84; 2,10] ч, при дозе 200 мг – $MRT=1,80$ [1,63; 1,95] ч.

Сравнение ФК показателей риамилловира (в дозах 100 и 200 мг) у больных ОРВИ детей 12–17 лет и здоровых взрослых (в дозе 250 мг) свидетельствует о близости ФК препарата в этих группах [20]. ФК характеризуется быстрой всасываемостью вещества ($T_{\max}$ и у детей, и у взрослых находится в диапазоне 0,5–1,5 ч), 2-фазной элиминацией (смена быстрой фазы на медленную наблюдается в промежутке 1,5–3 ч), большой индивидуальной вариабельностью. По сравнению со взрослыми у детей медиана скорости элиминации лекарственного вещества была несколько ниже, а медиана времени полувыведения несколько больше, однако статистическая достоверность этих различий не показана.

Анализ ФК препарата риамилловир у детей 12–17 лет подтверждает обоснованность предлагаемых дозы и схемы лечения ОРВИ у детей 12–17 лет: по 1 капсуле 100 мг препарата риамилловир 3 раза в день и 2 капсулы на ночь (500 мг/сут), 5 сут.

Закключение

В результате проведенного клинического исследования установлена высокая эффективность препарата риамилловир (Триазавирин®) в лечении детей в возрасте 12–17 лет с диагнозом ОРВИ. Кроме того, установлены безопасность и хорошая переносимость препарата риамилловир.

Таким образом, можно рекомендовать практическое применение этиотропного противовирусного препарата риамилловир в лечении детей в возрасте 12–17 лет с диагнозом ОРВИ ввиду высокой эффективности и безопасности. Внедрение препарата риамилловир в педиатрическую практику позволит существенно расширить арсенал эффективных этиотропных противовирусных препаратов.

Кроме того, полученные результаты позволяют рекомендовать проведение клинических исследований у более молодой аудитории пациентов (6–11 лет) с диагнозом ОРВИ.

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

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

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

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на анализ и публикацию медицинских данных.

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

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
 НР – нежелательные реакции
 ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 СННР – серьезные непредвиденные нежелательные реакции

СНР – серьезные нежелательные реакции
 ФК – фармакокинетика
 MRT – среднее время удержания препарата в организме
 T_{max} – время достижения максимальной концентрации

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Федеральные клинические рекомендации Министерства здравоохранения России. М., 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/25_2. Ссылка активна на 05.11.2022 [Ostraia respiratornaia virusnaia infektsiia (ORVI). Federal'nye klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniia Rossii. Moscow, 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/25_2. Accessed: 05.11.2022 (in Russian)].
- Ключников С.О. Острые респираторные заболевания у детей: учебно-методическое пособие. М., 2009 [Kliuchnikov SO. Ostrye respiratornye zabolevaniia u detei: uchebno-metodicheskoe posobie. Moscow, 2009 (in Russian)].
- О заболеваемости гриппом и ОРВИ. Режим доступа: <http://36.rosпотреbnadzor.ru/key-areas/prevention-infectious-diseases/statistics/15357>. Ссылка активна на 18.11.2022 [O zabolevaemosti grippom i ORVI. Available at: <http://36.rosпотреbnadzor.ru/key-areas/prevention-infectious-diseases/statistics/15357>. Accessed: 18.11.2022 (in Russian)].
- WHO. Global Health estimates. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed: 18.11.2022 (in Russian)].
- Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, et al. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(1):25-32. DOI:10.1016/S1473-3099(01)00170-0
- Avendaño Carvajal L, Perret Pérez C. Epidemiology of Respiratory Infections. *Pediatric Respiratory Diseases*. Cham: Springer International Publishing, 2020. DOI:10.1007/978-3-030-26961-6_28
- Ma X, Conrad T, Alchikh M, et al. Can we distinguish respiratory viral infections based on clinical features? A prospective pediatric cohort compared to systematic literature review. *Rev Med Virol*. 2018;28:e1997.
- Thompson M, Vodicka TA, Blair PS, et al. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ*. 2013;347:f7027. DOI:10.1136/bmj.f7027
- Ilechukwu GC, Ilechukwu CGA, Ubesie AC, et al. Otitis media in children: review article. *Open J Pediatr*. 2014;04(01):47-53. DOI:10.4236/ojped.2014.41006
- Еженедельный бюллетень по гриппу и ОРВИ. ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России. Режим доступа: https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/ Ссылка активна на 18.11.2022 [Ezhenedel'nyi biulleten' po grippu i ORVI. FGBU «NII grippa im. A.A. Smorodintseva» Minzdrava Rossii. Available at: https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/ Accessed: 18.11.2022 (in Russian)].
- Грипп у взрослых. Федеральные клинические рекомендации Министерства здравоохранения России. М., 2017. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/604_1. Ссылка активна на 18.11.2022 [Gripp u vzroslykh. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniia Rossii. Moscow, 2017. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/604_1. Accessed: 18.11.2022 (in Russian)].
- Острая респираторная вирусная инфекция у взрослых. Федеральные клинические рекомендации Министерства здравоохранения России. М., 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/724_1. Ссылка активна на 18.11.2022 [Ostraia respiratornaia virusnaia infektsiia u vzroslykh. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniia Rossii. Moscow, 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/724_1. Accessed: 18.11.2022 (in Russian)].
- Деева Э.Г., Киселев О.И., Мельникова Т.И., и др. Новый противовирусный препарат «Триазавирин». Результаты I фазы клинического исследования. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013;18(5):20-6 [Deeva EG, Kiselev OI, Melnikova TI, et al. New antiviral drug Triazavirin. Results of phase I clinical trial. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2013;18(5):20-6 (in Russian)]. DOI:10.17816/EID40768
- Киселев О.И., Деева Э.Г., Мельникова Т.И., и др. Новый противовирусный препарат Триазавирин. Результаты II фазы клинического исследования. *Вопросы вирусологии*. 2012;57(6):9-12 [Kiselev OI, Deyeva EG, Melnicova TI, et al. A new antiviral drug triazavirin: Results of phase II clinical trial. *Vopr Virusol*. 2012;57(6):9-12 (in Russian)].
- Сологуб Т.В., Токин И.И., Мидикари А.С., Цветков В.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов в терапии больных гриппом. *Инфекционные болезни*. 2017;15(3):25-32 [Sologub TV, Tokin II, Midikari AS, Tsvetkov VV. A comparative efficacy and safety of using antiviral drugs in therapy of patients with influenza. *Infekc Bolezni*. 2017;15(3):25-32 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2017-3-25-32
- Токин И.И., Зубкова Т.Г., Дроздова Ю.В., Лиознов Д.А. Опыт этиотропной терапии ОРВИ отечественным противовирусным препаратом. *Инфекционные болезни*. 2019;17(4):13-7 [Tokin II, Zubkova TG, Drozdova YuV, Lioznov DA. Experience of etiotropic therapy of acute respiratory viral infection with domestic antiviral drug. *Infectious Diseases*. 2019;17(4):13-7 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2019-4-13-17
- Лиознов Д.А., Токин И.И., Зубкова Т.Г., Сорокин П.В. Практика применения отечественного противовирусного препарата в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):160-4 [Lioznov DA, Tokin II, Zubkova TG, Sorokin PV. The practice of using a domestic antiviral drug in the etiotropic therapy of acute respiratory viral infection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(12):160-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.200427
- Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А., и др. Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021;66(5-6):48-57 [Sabitov AU, Kovtun OP, Batskalevich NA, et al. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials of Riamilovir efficacy in the etiotropic therapy of acute respiratory viral infection. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2021;66(5-6):48-57 (in Russian)]. DOI:10.37489/0235-2990-2021-66-5-6-48-57
- Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А., и др. Метаанализ рандомизированных клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в этиотропной терапии гриппа. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021;66(5-6):58-71 [Sabitov AU, Kovtun OP, Batskalevich NA, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials of Riamilovir efficacy in etiotropic therapy of influenza. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2021;66(5-6):58-71 (in Russian)]. DOI:10.24411/0235-2990-2021-66-5-6-58-71
- Деева Э.Г., Киселев О.И., Мельникова Т.И., и др. Новый противовирусный препарат «Триазавирин». Результаты I фазы клинического исследования. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013;18(5):20-6 [Deeva EG, Kiselev OI, Melnikova TI, et al. New antiviral drug Triazavirin. Results of phase I clinical trial. *Epidemiol Infect Dis*. 2013;18(5):20-6 (in Russian)]. DOI:10.17816/EID40768

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.11.2022



OMNIDOCTOR.RU

Перспективы и возможности терапии пациентов с астеническим синдромом после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19

М.М. Танащян¹, А.А. Раскуражев¹, П.И. Кузнецова^{✉1}, П.А. Белый², К.Я. Заславская³

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия

Аннотация

Цель. Изучить эффективность и безопасность лекарственного средства на основе янтарнокислого комплекса с триметилгидразинием, применяемого для лечения пациентов с астеническим синдромом после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Материалы и методы. В проспективное многоцентровое сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности последовательной терапии препаратами Брейнемкс® включены 160 пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию давностью 12–16 нед (но не более 12 мес). Исследование проводилось на территории 6 медицинских центров в разных регионах Российской Федерации. На момент включения в исследование проводили клиничко-неврологическое обследование, исследовали лабораторные показатели: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма; проводили пульсоксиметрию, электрокардиографию, определение скорости клубочковой фильтрации (по формуле Кокрофта–Голта); тестирование по шкалам: шкалы ВАШ оценки головной боли, шкалы астении MFI-20, оценки качества сна по опроснику PSQI, шкалы оценки усталости FAS-10, шкалы оценки головокружения DHI, шкалы оценки когнитивных нарушений MoCA, шкалы уровня тревоги Бека, вычисление вегетативного индекса Кердо.

Результаты. Первичной конечной точкой выбран показатель среднего снижения балла по шкале астении MFI-20 после окончания терапии (Визит 5, 41-й день терапии) по сравнению с данными Визита 0 (начало терапии). Продemonстрировано клинически значимое преимущество исследуемого препарата над плацебо, медиана абсолютной динамики баллов по шкале MFI-20 составила -19,5 [-27; -11] балла в группе препарата Брейнемкс® и -3 [-7; 1] балла в группе плацебо ($p < 0,001$). Показано значимое улучшение качества сна по опроснику PSQI в группе исследования: на -2,5 [-4; -1] балла по сравнению с отсутствием такового в группе плацебо (0 [-3; 0], $p < 0,001$). Статистически значимые различия также отмечены по следующим вторичным конечным точкам: шкала качества сна PSQI, шкала оценки усталости FAS-10, шкала оценки головокружения DHI, шкала тревоги и депрессии Бека. Также отмечено снижение жалоб пациентов на ухудшение когнитивных функций по шкале CGI.

Заключение. В проведенном нами исследовании убедительно показаны эффективность и высокий профиль безопасности препарата Брейнемкс® на репрезентативной выборке пациентов, страдающих постковидным синдромом.

Ключевые слова: астенический синдром, коронавирусная инфекция, постковидный синдром, Брейнемкс®, когнитивные нарушения, депрессивное расстройство

Для цитирования: Танащян М.М., Раскуражев А.А., Кузнецова П.И., Белый П.А., Заславская К.Я. Перспективы и возможности терапии пациентов с астеническим синдромом после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. Терапевтический архив. 2022;94(11):1285–1293. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201981

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Введение

Острый респираторный синдром, вызванный новой коронавирусной инфекцией, впервые обнаружен в Китае в декабре 2019 г. [1, 2]. На момент написания статьи через 36 мес пандемии, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, зарегистрировано более 628 млн подтвержденных случаев по всему миру, из них более 6,5 млн с летальным исходом (состояние на 4 ноября 2022 г.) [3]. Клиническая картина заболевания гетерогенна, часто со-

провождается выраженным цефалгическим синдромом, астенией, лихорадкой, одышкой, непродуктивным кашлем, аносмией/агевзией, миалгией, хотя у значительной части пациентов симптомы могут быть слабовыраженными или бессимптомными. Вне зависимости от тяжести протекания COVID-19 часто сопровождается поражением центральной и периферической нервной системы: к числу тяжелых можно отнести развитие энцефалопатии (аутоиммунного, дисметаболического, гипоксического генеза), делирия, эн-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Кузнецова Полина Игоревна – канд. мед. наук, науч. сотр., врач-невролог 1-го неврологического отд-ния ФГБНУ НЦН. Тел.: +7(926)142-46-48; e-mail: angioneurology0@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4626-6520

Танащян Маринэ Мовсесовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, рук. 1-го неврологического отд-ния ФГБНУ НЦН. ORCID: 0000-0002-5883-8119

Раскуражев Антон Алексеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-невролог 1-го неврологического отд-ния ФГБНУ НЦН. ORCID: 0000-0003-0522-767X

Белый Петр Александрович – канд. мед. наук, ст. лаборант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-5998-4874

Заславская Кира Яковлевна – ассистент каф. биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID: 0000-0002-7348-9412

✉ Polina I. Kuznetsova. E-mail: angioneurology0@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4626-6520

Marine M. Tanashyan. ORCID: 0000-0002-5883-8119

Anton A. Raskurazhev. ORCID: 0000-0003-0522-767X

Petr A. Bely. ORCID: 0000-0001-5998-4874

Kira Ia. Zaslavskaya. ORCID: 0000-0002-7348-9412

Prospects and possibilities for the treatment of patients with long COVID-19 syndrome

Marine M. Tanashyan¹, Anton A. Raskurazhev¹, Polina I. Kuznetsova^{✉1}, Petr A. Bely², Kira Ia. Zaslavskaya³

¹Scientific Center of Neurology, Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russia

Abstract

Aim. To study the efficacy and safety of a drug product based on the succinic acid complex with trimethylhydrazine used to treat patients with asthenic syndrome after a new coronavirus infection (COVID-19).

Materials and methods. A prospective, multicenter, comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of sequential therapy with Brainmax® enrolled 160 patients 12–16 weeks after coronavirus infection (no more than 12 months). The study was conducted at 6 healthcare centers in different regions of the Russian Federation. At the enrollment, clinical and neurological examination and the following tests were performed: complete blood count, urinalysis, blood chemistry, coagulation test, pulse oximetry, electrocardiography, glomerular filtration rate calculation (according to Cockcroft–Gault formula) were performed. Also, the patients were assessed using the following tools: VAS headache rating scale, MFI-20 asthenia scale, PSQI index, FAS-10 fatigue assessment scale, Dizziness Handicap Inventory (DHI), MoCA-test for cognitive impairment assessment, Beck Anxiety Inventory, Kérdő Autonomic Index.

Results. The primary endpoint was the mean reduction in the MFI-20 asthenia scale score after the therapy (Visit 5, 41st day of therapy) compared to data from Visit 0 (beginning of therapy). A clinically significant advantage of the study drug versus the placebo was demonstrated, with a median absolute change in the MFI-20 score of -19.5 [-27; -11] points in the Brainmax® drug group and -3 [-7; 1] score in the placebo group ($p < 0.001$). A significant sleep quality improvement according to the PSQI index was shown in the study group: by -2.5 [-4; -1] points versus no improvement in the placebo group (0 [-3; 0], $p < 0.001$). Significant differences were also noted for the following secondary endpoints: PSQI sleep quality scale, FAS-10 fatigue assessment scale, DHI, and Beck Anxiety and Depression Inventory. There was also a decrease in patients' complaints of cognitive deterioration according to the CGI scale.

Conclusion. Our study clearly demonstrated the efficacy and high safety profile of Brainmax® in a representative sample of patients with the post-COVID syndrome.

Keywords: asthenic syndrome, coronavirus infection, post-COVID syndrome, Brainmax®, cognitive impairment, depressive disorder

For citation: Tanashyan MM, Raskurazhev AA, Kuznetsova PI, Bely PA, Zaslavskaya KIa. Prospects and possibilities for the treatment of patients with long COVID-19 syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(11):1285–1293. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201981

цефалитов, синдрома Гийена–Барре, нарушений мозгового кровообращения на фоне инфекции и т.д. [4, 5]. Не менее значимым, однако, по мере увеличения как числа заболевших по всему миру, так и срока наблюдения за ними оказался широкий спектр долговременных астенических расстройств, ассоциированных с коронавирусной инфекцией.

Последнее явилось основанием для выделения термина «постковидный синдром», который «определяется стойкими клиническими признаками и симптомами, которые появляются во время или после перенесенного COVID-19, сохраняются более 12 недель и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом» [6, 7]. Рядом исследователей показано, что не менее 20% пациентов имеют те или иные остаточные симптомы в течение 4 и более недель, а по другим данным, до 80% пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, страдают одним или более астеническим симптомом [8, 9].

Пациенты с длительным течением коронавирусной инфекции или постковидным синдромом испытывают широкий спектр физических и психических/психологических симптомов. Наиболее распространенные включают: утомляемость (астению), одышку, мышечную боль, боль в суставах, головную боль, оставшееся изменение обоняния и вкуса, колебания настроения, снижение толерантности к физической и эмоциональной нагрузке. Другими распространенными симптомами являются когнитивные нарушения, потеря памяти, появление немотивированной тревоги, нарушения сна [10]. Помимо вышеуказанных симптомов пациенты с длительным течением постковидного синдрома свидетельствуют о снижении качества жизни, измененном психическом здоровье и проблемах с трудоустройством [8, 11]. Одним из валидированных инструментов диагностики астенических расстройств является субъективная шкала оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory – MFI-20), которая проводится самостоя-

тельно пациентом и включает пять субшкал, оценивающих проявления непосредственно астенических жалоб и симптомов, ежедневной активности пациента, мотивационные аспекты, а также психофизиологическое состояние [12, 13].

Рассматривается множество механизмов, по которым инфекция SARS-CoV-2 может приводить к неврологической дисфункции, характерной для астенического расстройства [14]. В их числе: прямое повреждающее действие вируса, нейровоспаление (в том числе ассоциированное с повреждением гематоэнцефалического барьера) [15], гипоксия и цереброваскулярная патология [16]. Целым рядом исследователей в головном мозге пациентов с COVID-19 обнаружены: нейроанатомические альтерации и признаки нейродегенерации [17], повреждение микроциркуляторного русла [18] и метаболические расстройства (включая зоны гипометаболизма в областях головного мозга, ответственных за мотивацию, – в частности, дорсолатеральная префронтальная кора) [19].

Указанные звенья патогенеза постковидного астенического расстройства являются потенциальными мишенями для терапевтического воздействия: в частности, с использованием препаратов с мультимодальным плеiotропным эффектом.

В Российской Федерации в 2022 г. зарегистрирован новый лекарственный препарат из группы нейропротекторов и антиоксидантов – Брейнмакс®, представляющий оригинальный янтарнокислый координационный комплекс с триметилгидразином в виде раствора для внутривенных и внутримышечных инъекций или капсул [20]. Компоненты комплекса связаны между собой водородными связями и электростатическим межмолекулярным взаимодействием, что обеспечивает выгодную конформацию фармакофорных фрагментов для лучшего связывания с рецепторами и более выраженного действия. При этом важно, что компоненты комплекса имеют разные точки приложения

Таблица 1. Критерии включения и невключения в Исследование (приводятся в сокращении)
Table 1. Inclusion and exclusion criteria for the study (provided in short)

Критерии включения	• пациенты обоего пола в возрасте 18–65 лет; наличие у пациента отрицательного результата теста на PHK SARS-CoV-2, полученного методом полимеразной цепной реакции в течение 72 ч, наличие у пациента документально подтвержденного диагноза COVID-19 в анамнезе с давностью 12–16 нед (но не более 12 мес), не менее двух симптомов астенического состояния: наличие патологической усталости, вялости, головокружения, нарушения сна, ощущения снижения энергии и работоспособности, нарушение интеллектуальных функций, нарушение внимания и памяти, депрессии легкой и средней тяжести, которые появились во время или после перенесенного COVID-19, сохраняются на протяжении 12–16 нед и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом • число баллов по шкале MFI-20 более 30 на момент скрининга
	• аллергические реакции к компонентам исследуемого препарата • сатурация кислорода $SpO_2 \leq 95\%$ • повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока и внутричерепных опухолях) • острая печеночная недостаточность • острая почечная недостаточность • хронические заболевания печени и почек • заболевания щитовидной железы • анемия • злокачественное новообразование любой локализации в настоящее время или в течение 5 лет до включения в исследование за исключением полностью излеченной карциномы <i>in situ</i> • аутоиммунные заболевания • другие хронические заболевания, которые, по мнению исследователя, могут являться причиной астении • на скрининге показатель СКФ < 30 мл/мин
Критерии исключения	• Любое НЯ (может не быть связи с приемом исследуемого препарата), требующее наблюдения, проведения процедур и/или медикаментозного лечения, не разрешенных протоколом настоящего исследования

действия, что позволяет добиться максимального фармакологического ответа [21].

Предыдущие исследования показали, что рассматриваемый комплекс обеспечивает выраженный эффект, реализуемый на трех уровнях – нейрональном, сосудистом и метаболическом. Терапия с применением рассматриваемого лекарственного препарата приводит к стабилизации митохондриальной функции, рационализации работы клетки в условиях стресса, нормализации энергообмена в клетке даже в условиях гипоксии и устранению нежелательных

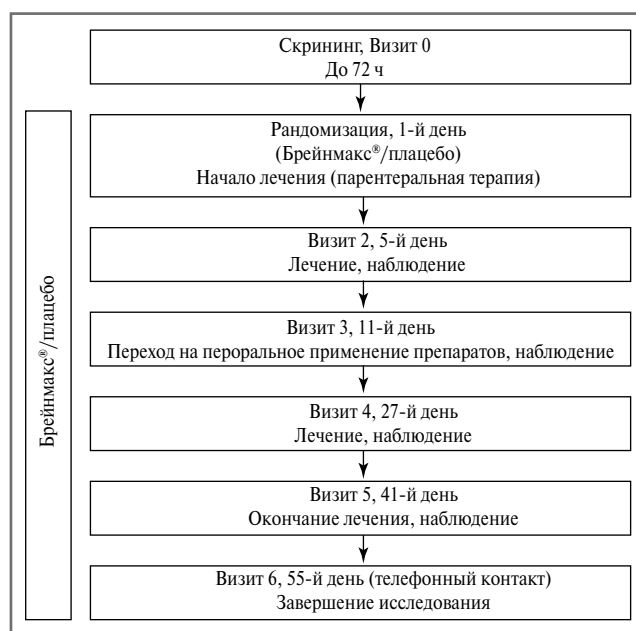


Рис. 1. Дизайн исследования.

Fig. 1. Study design.

эффектов ишемически-гипоксического повреждения тканей. Причем для комплекса активных компонентов, входящих в состав препарата и обладающих синергетическим взаимодействием, эти эффекты более выражены, чем для их применения по отдельности [22, 23].

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность препарата БРЕЙНМАКС®, применяемого для лечения пациентов с астеническим синдромом после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Материалы и методы

Проспективное многоцентровое сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности последовательной терапии препаратами Брейнимакс®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения и Брейнимакс® капсулы для лечения пациентов с астенией после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19; далее – Исследование), проведено в сроки с апреля по октябрь 2022 г. Исследование проводилось на базе 6 исследовательских центров на территории РФ.

В Исследование включены 160 пациентов, сопоставимых по полу и возрасту, с подтвержденной перенесенной коронавирусной инфекцией в период от 3 до 12 мес на момент включения в Исследование (критерии включения, невключения и исключения представлены в табл. 1).

Участники исследования установленным методом рандомизации (с помощью языка программирования R v.4.0.3, подключаемый модуль 'randomizeBE') распределялись на 2 группы. Пациенты 1-й группы ($n=80$) получали исследуемый препарат Брейнимакс®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения: в первые 10 дней – по 5 мл (500 мг + 500 мг) 1 раз в сутки внутримышечно; далее в течение 30 дней по 2 капсулы (250 мг + 250 мг) 2 раза в день. В качестве контроля (2-я группа, $n=80$) использовался препарат плацебо в аналогичном режиме (по 5 мл раствора внутримышечно 2 раза в день в течение 10 дней/по 2 капсулы 2 раза в день в течение 30 дней). Период наблюдения – 14 дней после окончания лечения. Максимальная

продолжительность участия пациента в исследовании составила не более 55 дней. Схематично дизайн Исследования представлен на **рис. 1**.

Диаграмма исследования в соответствии с рекомендациями по публикации отчетов о клинических исследованиях CONSORT представлена на **рис. 2**.

Для всех участников Исследования сформирован единый план обследования. Проводились сбор субъективных жалоб пациента, регистрация сопутствующих заболеваний, тщательное клиничко-неврологическое обследование, исследовали лабораторные показатели: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма; проводили пульсоксиметрию, электрокардиографию, определение скорости клубочковой фильтрации – СКФ (по формуле Кокрофта–Голта).

С целью оценки различных аспектов астенического синдрома пациентам с определенной протоколом Исследования периодически выполнялось тестирование по шкалам: MFI-20, Визуально-аналоговой шкале оценки головной боли (ВАШ), Питтсбургскому тесту индекса качества сна (PSQI), шкале оценки усталости (FAS-10), шкале оценки головокружения (DHI), Монреальской шкале когнитивной оценки (MoCA), шкале уровня тревоги Бека.

В соответствии с целью и методологией Исследования определены следующие конечные точки.

Первичная конечная точка:

Среднее снижение баллов по шкале MFI-20 после окончания последовательной терапии (Визит 5, 41-й день) по сравнению с данными Визита 0.

Вторичные конечные точки:

Динамика снижения баллов по шкалам MFI-20, ВАШ, по опроснику PSQI, по шкале FAS-10, по опроснику DHI, по шкале MoCA, по шкале Бека.

Этическая экспертиза

По результатам экспертизы представленных документов получено одобрение Совета по этике Минздрава России (выписка из протокола заседания №298 от 18.01.2022) и разрешение на проведение данного исследования (№170 15.03.2022).

Все участники исследования подписали информированное согласие.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием соответствующего программного обеспечения (TIBCO® Statistica™ v.13 и R v.4.0.3) [20]. Для сравнения количественных данных, распределенных по нормальному закону распределения, использованы стандартные параметрические критерии: *t*-критерий Стьюдента для зависимых/независимых выборок, дисперсионный анализ (ANOVA) для повторных измерений. Для сравнения количественных данных, распределенных по закону, отличному от нормального, использованы стандартные непараметрические критерии: *U*-критерий Манна–Уитни, *T*-критерий Вилкоксона, критерий Фридмана. При множественной проверке статистических гипотез использована поправка Беньямини–Йекутили. Статистически значимыми считались значения *p*-уровня <0,05.

Визуализация данных произведена на языке программирования R (версия 4.1.0) в программной оболочке RStudio v.1.4.1717, с помощью загружаемых модулей tidyverse, reshape2, gdata. Распределение первичной конечной точки Исследования представлено с помощью так называемого waterfall графика, где каждой колонке соот-

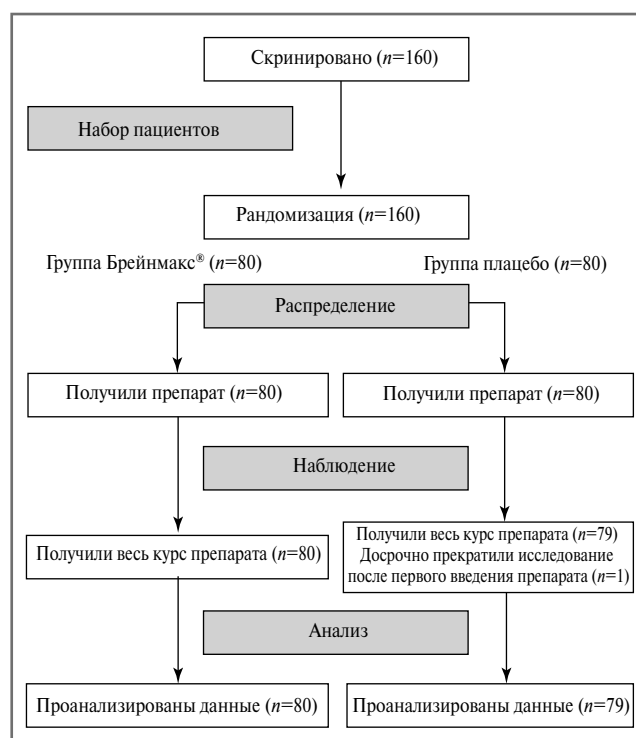


Рис. 2. Flow-chart исследования (согласно рекомендациям CONSORT).

Fig. 2. The study flow-chart (according CONSORT guidelines).

ветствует одно наблюдение, а по оси ординат отложена динамика балла по шкале MFI-20, рассчитанная для каждого пациента по формуле:

$$\frac{\Delta B}{B_0} \times 100\%,$$

где ΔB – разница значений на визитах 5 и 0, а B_0 – значение шкалы на Визите 0. Значения для каждой группы ранжированы в нисходящем порядке, и, таким образом, более отрицательные значения (т.е. ниже оси абсцисс) отражают более значимое снижение балла по MFI-20 к Визиту 5 и, соответственно, большую эффективность терапии.

Результаты

В исследовании преобладали женщины: в группе исследуемых препаратов пациентов женского пола 59 человек (73,75%), а группе плацебо – 61 человек (76,25%). Различия между группами по распределению пациентов по полу статистически не значимы ($p=0,715$, критерий χ^2 Пирсона).

Возраст пациентов в обеих группах находился в диапазоне от 18 до 65 лет. Медианы данного показателя для групп БРЕЙНМАКС® и плацебо составили 44,50 [37,75; 52,00] и 44,50 [35,50; 54,00] года соответственно; различия между группами по возрасту пациентов статистически не значимы ($p=0,677$, критерий Манна–Уитни). Таким образом, статистически значимые различия между группами по основным исходным характеристикам пациентов отсутствовали.

Критерии оценки эффективности (конечные точки) приведены в **табл. 2**.

В качестве **первичной конечной точки** выбран показатель среднего снижения балла по шкале MFI-20 после окончания последовательной терапии (Визит 5, 41-й день) по сравнению с данными Визита 0: медиана абсолютной динамики баллов по шкале MFI-20 составила -19,5 [-27; -11] балла

Таблица 2. Первичный и вторичные критерии оценки эффективности терапии препаратом Брейнмакс®**Table 2.** Primary and secondary endpoints for evaluating the Brainmax® effectiveness

	Шкала	Интервал	Брейнмакс®	Плацебо	<i>p</i>
Первичный критерий эффективности	MFI-20	B0~B5	-19,5 [-27; -11]	-3 [-7; 1]	<0,001
Вторичные критерии эффективности	MFI-20	B0~B3	-9 [-18; -6]	-1 [-5; 1]	<0,001
		B3~B5	-7 [-13; -1]	-2 [-6; 1]	0,002
		B1~B5	-2 [-3; 0]	-1 [-3; 0]	0,407
	BAШ	B1~B3	-1 [-2; 0]	0 [-1; 0]	0,009
		B3~B5	0 [-1; 1]	-1 [-2; 0]	0,163
	PSQI	B1~B5	-2,5 [-4; -1]	0 [-3; 0]	<0,001
		B1~B5	-9 [-13,5; -4]	-4 [-7; 0]	<0,001
	FAS-10	B1~B3	-5 [-9; -3]	-1 [-4; 0]	<0,001
		B3~B5	-3 [-7; 0]	-1 [-4; 0]	0,206
	DHI	B1~B5	-6 [-12; 0]	-2 [-6; 0]	0,001
		B1~B3	-4 [-8; 0]	0 [-2; 0]	0,002
		B3~B5	-1 [-6; 0]	0 [-4; 0]	0,352
	MoCA	B1~B5	0 [0; 1]	1 [0; 2]	0,166
		B1~B5	-5 [-11; -2]	-1 [-6; 0]	<0,001
	Бека	B1~B3	-4 [-7; -1]	-1 [-4; 0]	<0,001
		B3~B5	-2 [-3,5; 0]	-1 [-3; 0]	0,105
		B1~B5	0,85 [-10; 9,2]	-0,2 [-9,1; 12,7]	0,884
Вегетативный индекс Кердо		B1~B3	-0,1 [-10,3; 8,45]	0 [-7,5; 9,5]	0,718
		B3~B5	0,1 [-5,5; 9,85]	0,4 [-6,1; 7,9]	0,784

Примечание. B0~B5 (B1~B5) – медиана динамики баллов после окончания последовательной терапии (Визит 5) по сравнению с данными Визита 0 (Визита 1 соответственно), B0~B3 (B1~B3) – медиана динамики баллов после окончания парентеральной терапии (Визит 3) по сравнению с данными Визита 0 (Визита 1 соответственно), B3~B5 – медиана динамики баллов после окончания пероральной терапии (Визит 5) по сравнению с данными Визита 3; непрерывные величины представлены как медиана [1-й квартиль; 3-й квартиль].

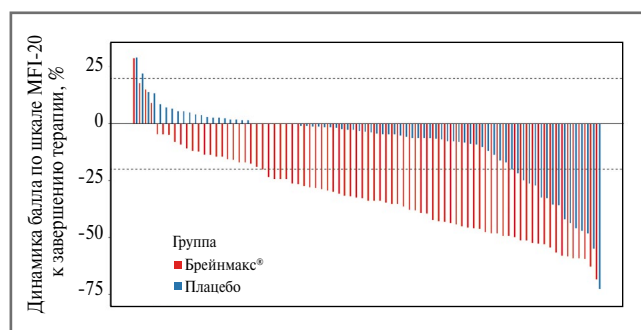


Рис. 3. Динамика балла (%) по шкале MFI-20 на момент окончания терапии. Горизонтальные пунктирные линии проведены для наглядности на значениях «20%» и «-20%» соответственно.

Fig. 3. MFI-20 score (%) change at the end of therapy. The horizontal dashed lines are drawn for clarity at the values of 20% and -20% respectively.

в группе препарата Брейнмакс® и -3 [-7; 1] балла в группе плацебо ($p < 0,001$). Более наглядно указанную выше динамику отражает характер распределения изменения балла по MFI-20 в процентном соотношении (рис. 3). На графике хорошо видно значительное, более чем в 6 раз, выраженное снижение показателя астении у пациентов из группы Брейнмакс®.

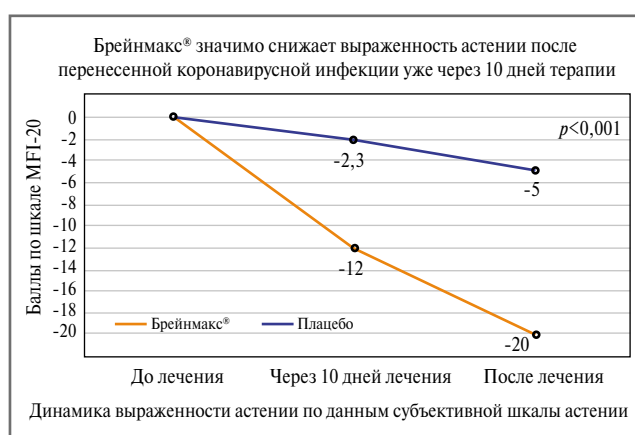


Рис. 4. Динамика балла по шкале MFI-20 на момент окончания терапии.

Fig. 4. MFI-20 score change at the end of therapy.

Отдельно (рис. 4) следует обратить внимание на изменение абсолютных значений по шкале MFI-20: достоверные различия по итоговому значению изменения медианы суммарного показателя баллов по шкале MFI-20 между основной и контрольной группами к концу терапии (41-й день) продемонстрировали четырехкратное превосходство клинической эффективности в отношении редукции астении.

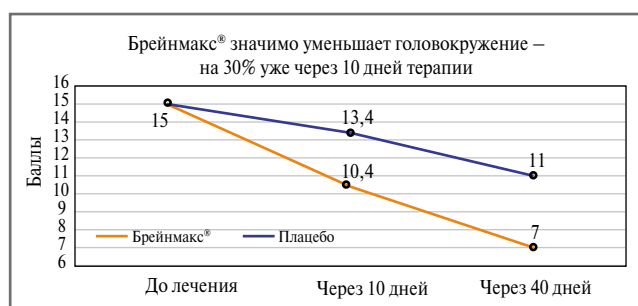


Рис. 5. Динамика суммарного балла по шкале DHI.

Fig. 5. DHI total score change.

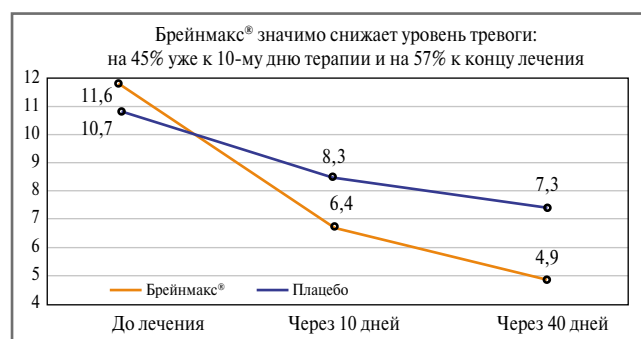


Рис. 6. Динамика суммарного балла тревоги по шкале Бека.

Fig. 6. Beck Anxiety and Depression Inventory total score change.

ческой симптоматики для группы пациентов, получавших исследуемый препарат ($p < 0,001$). Причем после окончания парентерального курса (Визит 3, 11-й день) не наблюдается «плато», но продолжается уменьшение выраженности астении вплоть до нормализации состояния к концу терапии, что доказывает обоснованность и эффективность приема не только парентеральной, но и пероральной формы препарата (Визит 5, 41-й день, $p = 0,002$).

Отметим также, что в группе плацебо не наблюдалось статистически значимого снижения балла по MFI-20 – ни к Визиту 3 (11-й день, $p = 0,237$), ни к Визиту 5 (41-й день, $p = 0,075$).

Стоит указать, что при дополнительной оценке эффективности препарата Брейнмакс® в субпопуляциях пациентов по возрасту (18–44 года, а также 45 и более лет) также продемонстрированы статистически значимые преимущества рассматриваемой терапии по сравнению с плацебо в отношении купирования состояния астении по шкале ($p < 0,001$), что говорит об эффективности изучаемого лекарственного препарата вне зависимости от возраста взрослых пациентов.

Вторичные критерии эффективности

При оценке влияния на головную боль по шкале ВАШ выявлена значимая положительная динамика в группе, получавшей исследуемый препарат (–43% в основной группе vs –24% плацебо): уже к 10-му дню от начала терапии пациенты отмечали уменьшение или полное отсутствие головной боли. Таким образом, уже после одного курса терапии парентеральной формой препарата Брейнмакс® в 2 раза больше пациентов избавились от головной боли. В дальнейшем также наблюдалось купирование рассматриваемого компонента астенического синдрома в основной группе пациентов вплоть до полной нормализации состояния.

При оценке влияния применения препарата Брейнмакс® на качество сна к завершению курса терапии проде-

Таблица 3. Критерии оценки безопасности терапии в Исследовании

Table 3. Criteria for therapy safety assessment in the study

	Брейнмакс®	Плацебо	Всего
Пациенты с НЯ, n (%)	18 (22,5)	16 (20,0)	34 (21,25)
НЯ	63	18	81
Степень тяжести			
Легкая	63	16	79
Средняя	0	1	1
Тяжелая	0	1	1
Причинно-следственная связь с приемом препарата			
Отсутствовала	4	7	11
Определенная	3	0	3
Вероятная	19	2	21
Возможная	37	9	46
Исходы			
Выздоровление без последствий	62	14	76
Неизвестен	1	4	5

монстрировано значимое снижение индекса PSQI в группе исследования: на –2,5 [–4; –1] балла (на 40% от исходного уровня) по сравнению с отсутствием такового в группе плацебо (0 [–3; 0], $p < 0,001$). Уменьшение балла по этой шкале соответствует улучшению качества сна на фоне терапии препаратом Брейнмакс®.

В основной группе терапия приводила к достоверно более выраженному уменьшению усталости (снижение балла по FAS-10 на –9 [–13,5; –4] по сравнению с –4 [–7; 0] в группе плацебо, $p < 0,001$); снижению выраженности головокружения (динамика оценки по шкале DHI –6 [–12; 0] vs –2 [–6; 0] в группе плацебо, $p = 0,001$); уменьшению уровня тревоги и депрессии по шкале Бека (–5 [–11; –2] vs –1 [–6; 0] в группе плацебо, $p < 0,001$). При этом основная амплитуда изменений происходила за период инъекционного курса препарата (т.е. с 1 по 10-й день). В период терапии пероральной формой исследуемого препарата (с 11 по 41-й день) лечебный эффект продолжал нарастать, выражаясь в последовательном сокращении суммарного балла по шкале DHI в 4 раза ($p = 0,352$); рис. 5.

Изменения показателей по шкале Бека оценивались по результатам, полученным в середине и в конце лечения, относительно данных на старте терапии. Статистически достоверные различия между группами при сравнении динамики суммарного балла тревоги и депрессии по шкале Бека отмечались уже начиная с Визита 3 (середина курсовой терапии, 11-й день). Таким образом, на фоне последовательной терапии в основной группе продемонстрировано уменьшение тревожности на 67% по сравнению с 20% в группе плацебо (рис. 6).

Динамика оценки когнитивных функций (согласно шкале MoCA), а также вегетативного индекса Кердо не показала статистически значимых различий по сравнению с группой плацебо. Однако стоит отметить, что данные показатели находились в пределах нормы у пациентов уже на старте терапии. При этом результаты внутригруппового сравнения показали статистически значимое изменение

баллов по шкале MoCa на 41-й день терапии исследуемым препаратом ($p < 0,001$), что коррелировало с исчезновением жалоб на снижение когнитивных функций по субъективной оценке пациентов. Также к моменту окончания терапии у пациентов основной группы отсутствовали жалобы на головокружение, что свидетельствует о положительном влиянии исследуемого препарата на состояние вегетативной нервной системы после перенесенного вирусного заболевания.

Оценка безопасности

Основные параметры безопасности представлены в табл. 3.

Нежелательные явления (НЯ) в основной группе носили транзиторный характер и не требовали отмены терапии. В настоящем Исследовании не зарегистрировано ни одного серьезного НЯ. Проведенный статистический анализ свидетельствует о сопоставимом либо более благоприятном профиле безопасности исследуемого препарата в сравнении с плацебо.

Обсуждение

Астения (от греч. *astheneia* – бессилие) – патологическое состояние, характеризующееся снижением толерантности к физической и эмоциональной нагрузке, хронической усталостью, отсутствием восстановления после сна, эмоциональной лабильностью. По данным отечественных авторов, частота встречаемости пациентов с астенией на амбулаторном приеме достигает 90% [21]. В определенной степени развитие астенического синдрома можно рассматривать как попытку организма адаптироваться к измененным условиям внутренней среды организма (в результате инфекционных и других заболеваний, стресса, травм и т.д.) путем снижения физической и интеллектуальной деятельности. Иными словами, астения – это реакция организма, призванная сохранить остаток энергии в новых условиях, которая объясняет постоянную усталость, отсутствие мотивации, снижение мнестической и интеллектуальной деятельности [22].

Одним из валидированных инструментов диагностики астенических расстройств является MFI-20, которая проводится самостоятельно пациентом и включает пять субшкал, оценивающих проявления непосредственно астенических жалоб и симптомов, ежедневной активности пациента, мотивационные аспекты, а также психофизиологическое состояние [23, 24]. Эта шкала также используется при постковидном астеническом синдроме [25]. В настоящем Исследовании первичной конечной точкой по оценке эффективности являлось снижение баллов по шкале MFI-20 в группе исследуемого препарата по сравнению с плацебо, что убедительно продемонстрировано.

Значительное снижение выраженности астении на фоне последовательной терапии в основной группе может объясняться несколькими механизмами. Так, по одной из теорий длительное неврологическое «последствие» COVID-19 с развитием выраженного астенического расстройства может объясняться нарушением энергетического метаболизма митохондрий, ведущим к нейровоспалению, оксидативному стрессу и эндотелиальной дисфункции [26, 27]. В этом контексте широкий спектр действия (антиоксидантный, энергокорректирующий, цитопротективный) комплекса, входящего в состав исследуемого препарата, может служить патогенетически обоснованным в коррекции постковидного астенического синдрома.

Помимо успешно достигнутой первичной конечной точки в Исследовании продемонстрирована эффективность ис-

следуемого препарата по целому ряду других клинических показателей, тесно взаимосвязанных с астеническим синдромом. Так, значимое улучшение индекса качества сна на фоне терапии парентеральной, а затем пероральными формами исследуемого препарата является важным аспектом терапии постковидного синдрома, поскольку нарушения сна встречаются у каждого 4-го пациента [28].

Тревожные расстройства, распространенные во время пандемии COVID-19 не только у пациентов с этим заболеванием, являются важной составляющей астенического синдрома. На фоне последовательной терапии в основной группе продемонстрировано уменьшение балла по шкале Бека на $\approx 67\%$ по сравнению с 20% в группе плацебо.

Вестибулярные расстройства (в частности, головокружение/ощущение неустойчивости) являются частым симптомом при COVID-19 (до 38% в остром периоде), а также сохраняются на протяжении 3 мес после него (у 23% пациентов), являясь значимым «спутником» астенического расстройства. В проведенном Исследовании показано положительное влияние исследуемого препарата на симптомы головокружения с почти в 3 раза большим снижением балла по шкале DHI по сравнению с плацебо.

Стоит отметить, что статистически значимые различия показаны при меж- и внутригрупповом анализе конечных точек как для режима последовательной терапии (41-й день vs 1-й день), так и для парентерального (11-й день vs 1-й день) и перорального курса (41-й день vs 11-й день), что говорит о возможности выбора лекарственной формы для лечения постковидного астенического синдрома с учетом индивидуальных особенностей пациента и мнения лечащего врача.

Препараты, модифицирующие энергообмен в том числе на клеточном уровне, а также способствующие рациональному потреблению клетками кислорода, ингибирующие воздействие перекисных радикалов мембран, являясь наиболее перспективными для терапии астении. Ранее проведенные исследования митохондриально-направленного действия исследуемого янтарнокислого комплекса с триметилгидразином, входящего в состав изучаемого лекарственного препарата, показали высокое влияние комплекса на дыхательную функцию митохондрий и эффективность в отношении подавления свободных радикалов. Так, универсальным метаболическим паттерном ишемий, в том числе при вирус-индуцированной эндотелиальной дисфункции, является накопление предшественника сукцината – циклической лимонной кислоты, ответственной за митохондриальную выработку реактивных форм кислорода. Триметилгидразиневый компонент изучаемого комплекса, переводя клетку в анаэробный цикл, снижает доступность молекулярных форм кислорода для окисления сукцината, таким образом прерывая патологический каскад образования разрушительных свободных радикалов и оказывая выраженное антигипоксическое действие [29]. В модели на изолированных митохондриях показано, что изучаемый комплекс снижал искусственно индуцированную продукцию перекиси водорода, что свидетельствует о выраженном снижении выработки реактивных форм кислорода и антиоксидантного действия рассматриваемого комплекса, что определяет его протективное воздействие на клетки и антиоксидантные свойства. В том же исследовании показано, что янтарнокислый комплекс значимо повышал скорость дыхания митохондрий, что свидетельствует о восстановлении обмена кислорода в клетках для обеспечения нормальной жизнедеятельности и модуляции клеточного метаболизма в условиях патологической нагрузки на функционирование клетки [21].

Применение лекарственного препарата Брейнимакс® представляется рациональным выбором в терапии астенического синдрома постковидной и другой этиологии. Исходя из механизма действия и зарегистрированных показаний, исследуемый препарат позволяет эффективно корректировать такие компоненты астенического синдрома, как утомляемость, колебания настроения, снижение толерантности к физической и эмоциональной нагрузке, когнитивные нарушения, снижение памяти, появление немотивированной тревоги, нарушение сна. В ходе данного исследования показано, что препарат Брейнимакс®, в обеих лекарственных формах, оказывает положительное влияние на большинство симптомов, входящих в состав постковидного синдрома, вплоть до нормализации состояния, достигая статистически значимого преимущества перед плацебо.

Терапия характеризуется высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью.

Заключение

В проведенном нами исследовании убедительно показаны эффективность и высокий профиль безопасности лекарственного препарата на основе янтарнокислого комплекса с триметилгидразинием на репрезентативной выборке пациентов, страдающих постковидным астеническим синдромом.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. М.М. Танашиян – концепция и дизайн исследования, интерпретация полученных данных, написание текста, административная поддержка; А.А. Раскуражев – сбор и обработка ма-

териалов, анализ полученных данных, написание текста; П.И. Кузнецова – сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; П.А. Белый – подбор литературных источников; К.Я. Заславская – обработка данных, редактирование текста.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Marine M. Tanashyan – study concept and design, interpretation of the obtained data, text writing, administrative support; Anton A. Raskurazhev – data collection, processing and analysis, text writing; Polina I. Kuznetsova – data collection, processing and analysis, text writing; Petr A. Bely – literature review; Kira Ia. Zaslavskaya – data processing, text editing.

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен Советом по этике Минздрава России (выписка из протокола заседания №298 от 18.01.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the Ethics Council of the Ministry of Health of Russia (№298 of 18.01.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Исследование проводилось при поддержке компании ООО «Промомед РУС», компания не оказывала влияния на выбор материалов для публикации и интерпретацию результатов.

Funding source. The research was carried out with the support of "Promomed Group RUS", the company did not influence the choice of materials for publication and interpretation of results.

Список сокращений

ВАШ – визуально-аналоговая шкала оценки головной боли
НЯ – нежелательные явления
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
DHI – шкала оценки головокружения
FAS-10 – шкала оценки усталости

MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory) – субъективная шкала оценки астении
MoCA – Монреальская шкала когнитивной оценки
PSQI – Питтсбургский тест индекса качества сна

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727-33. DOI:10.1056/NEJMoa200101
- Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol.* 2021;72(11):384-96. DOI:10.33588/rn.7211.2021230
- WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/> Accessed: 14.11.2022.
- Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol.* 2020;70:311-22. DOI:10.33588/rn.7009.2020179
- Танашиян М.М., Кузнецова П.И., Раскуражев А.А. Неврологические аспекты COVID19. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2020;14(2):62-9 [Tanashyan MM, Kuznetsova PI, Raskurazhev AA. Neurological aspects of COVID-19. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2020;14(2):62-9 (in Russian)]. DOI:10.25692/ACEN.2020.2.8
- A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. WHO. 2021;1-27. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-eng.pdf>. Accessed: 14.11.2022.
- Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Под ред. проф. П.А. Воробьева. *Проблемы стандартизации в здравоохранении.* 2021;7-8:3-96 [Recommendations for the management of patients with coronavirus infection COVID-19 in the acute phase and in the case of post -acute syndrome in outpatient conditions. Ed. prof. P.A. Vorobyev. *Problems of Standardization in Health Care.* 2021;7-8:3-96 (in Russian)]. DOI:10.26347/1607-2502202107-08003-096
- Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med.* 2021;114(9):428-42. DOI:10.1177/01410768211032850
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):16144. DOI:10.1038/s41598-021-95565-8
- Joli J, Buck P, Zipfel S, Stengel A. Post-COVID-19 fatigue: A systematic review. *Front Psychiatry.* 2022;13:947973. DOI:10.3389/fpsy.2022.947973
- Crook H, Raza S, Nowell J, et al. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021;374:n1648. DOI:10.1136/bmj.n1648

12. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res.* 1995;39(3):315-25. DOI:10.1016/0022-3999(94)00125-0
13. Bakalidou D, Krommydas G, Abdimioti T, et al. The Dimensionality of the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) Derived From Healthy Adults and Patient Subpopulations: A Challenge for Clinicians. *Cureus.* 2022;14(6):e26344. DOI:10.7759/cureus.26344
14. Ceban F, Ling S, Lui LMW, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2022;101:93-135. DOI:10.1016/j.bbi.2021.12.020
15. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-15. DOI:10.1038/s41591-021-01283-z
16. Komaroff AL, Lipkin WI. Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome. *Trends Mol Med.* 2021;27(9):895-906. DOI:10.1016/j.molmed.2021.06.002
17. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. Brain imaging before and after COVID-19 in UK Biobank. *bioRxiv.* 2022;2021.06.11.21258690. DOI:10.1101/2021.06.11.21258690
18. Lee MH, Perl DP, Nair G, et al. Microvascular injury in the brains of patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384(5):481-3. DOI:10.1056/NEJMc2033369
19. Guedj E, Campion JY, Dudouet P, et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(9):2823-33. DOI:10.1007/s00259-021-05215-4
20. Безопасность лекарственных препаратов. Режим доступа: grls.rosminzdrav.ru. Ссылка активна на 14.11.2022 [Drug Safety. Available at: grls.rosminzdrav.ru. Accessed: 14.11.2022 (in Russian)].
21. Журавлева М.В., Грановская М.В., Заславская К.Я., и др. Синергическое действие препарата с координационным комплексом триметилгидразиния пропионата и этилметилгидроксипиридина сукцината на энергетический обмен и дыхание клетки. *Фармация и фармакология.* 2022;10(4):387-99 [Zhuravleva MV, Granovskaya MV, Zaslavskaya KY, et al. Synergic effect of preparation with coordination complex "trimethyldrazinium propionate+ethymth methylhydroxypyridine succinate" on energy metabolism and cell respiration. *Pharmacy & Pharmacology.* 2022;10(4):387-99 (in Russian)]. DOI:10.19163/2307-9266-2022-10-4-387-399
22. Танамян М.М., Раскуражев А.А., Заславская К.Я., и др. Новые возможности нейропротективной терапии пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Терапевтический архив.* 2022;94(6):748-55 [Tanashyan MM, Raskurazhev AA, Zaslavskaya KI, et al. New opportunities for neuroprotective therapy of patients in the acute and early recovery period of ischemic stroke. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(6):748-55 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.06.201743
23. Статистический отчет, версия 1.0 от 21.09.2022 по результатам «Проспективного многоцентрового сравнительного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования безопасности и эффективности последовательной терапии препаратами БРЕЙНМАКС®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения и БРЕЙНМАКС® капсулы для лечения пациентов с астенией после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» по протоколу № BREINMAX_2021, версия 1.0 от 06.12.2021. Режим доступа: <https://grlsbase.ru/clinicaltrials/clintrail/12286>. Ссылка активна на 14.11.2022 [Statistical report, version 1.0 from 21.09.2022 on the results of the "Prospective Multi-Centre Comparative Double Blind Placebo-Controlled Safety and Efficacy Study of Sequential Therapy by BRAINMAX®, intravenous and intramuscular administration solution and BRAINMAX® capsules for treating patients with asthenia following a new coronavirus infection (COVID-19)" according to protocol BREINMAX_2021, version 1.0 of 06.12.2021. Available at: <https://grlsbase.ru/clinicaltrials/clintrail/12286> Accessed: 14.11.2022 (in Russian)].
24. Акарачкова Е.С. К вопросу диагностики и лечения психовегетативных расстройств в общесоматической практике. *Лечащий врач.* 2010;10:60-4 [Akarachkova ES. To the question of diagnosis and treatment of psychovegetative disorders in general omatic practice. *The Practitioner.* 2010;10:60-4 (in Russian)].
25. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Астенический синдром в практике невролога и семейного врача. *РМЖ.* 2016;13:824-9 [Kotova OV, Akarachkova ES. Asthenic syndrome in neurological and family doctor practice. *RMJ.* 2016;13:824-9 (in Russian)].
26. Lier J, Stoll K, Obrig H, et al. Neuropsychiatric phenotype of post COVID-19 syndrome in non-hospitalized patients. *Front Neurol.* 2022;13:988359. DOI:10.3389/fneur.2022.988359
27. Stefano GB, Büttiker P, Weissenberger S, et al. Editorial: The Pathogenesis of Long-Term Neuropsychiatric COVID-19 and the Role of Microglia, Mitochondria, and Persistent Neuroinflammation: A Hypothesis. *Med Sci Monit.* 2021;27:e933015. DOI:10.12659/MSM.933015
28. Bhat S, Chokroverty S. Sleep disorders and COVID-19. *Sleep Med.* 2022;91:253-61. DOI:10.1016/j.sleep.2021.07.021
29. Chouchani ET, Pell VR, Gaude E, et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature.* 2014;515(7527):431-5. DOI:10.1038/nature13909

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.11.2022



OMNIDOCTOR.RU

Информативность фенотипирования лимфоцитов и шкалы cHIS как предикторов тяжелого течения COVID-19 при применении блокаторов рецептора интерлейкина-6

Т.С. Круглова^{✉1}, Д.С. Фомина^{1,2}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

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

Аннотация

Обоснование. Клинико-лабораторные признаки гиперовоспалительного ответа при COVID-19 могут служить прогностическими маркерами сценария заболевания. В реальной клинической практике не удовлетворена потребность в определении оптимальных сроков идентификации предикторов развития неблагоприятных исходов SARS-CoV-2 в контексте стратификации пациентов для повышения эффективности применения анти-интерлейкин (ИЛ)-6R терапии. Если лимфопения достоверно информативна для негативного прогноза течения COVID-19, то информативность показателей CD3+CD4+, CD3+CD8+ Т-клеток остается под вопросом. Помимо фенотипирования лимфоцитов в исследование включена шестикритериальная аддитивная шкала (сHIS).

Цель. Изучить информативность фенотипирования CD3+CD4+, CD3+CD8+ Т-клеток и шкалы cHIS как предикторов тяжелого течения COVID-19 при применении блокаторов ИЛ-6R.

Материалы и методы. В одноцентровое двунаправленное исследование включены 179 пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, с признаками выраженного острого воспаления, нарастающей дыхательной недостаточности. Источник данных – электронные истории болезни пациентов. Дополнительно к стандартной терапии в когортах назначалась анти-ИЛ-6R. При определении информативности изучаемых показателей использовались исходы заболевания: летальность и выписка из стационара. Воспалительные маркеры определяли перед и после введения анти-ИЛ-6R с последующим мониторингом. Статистический анализ проводился с помощью SPSS (версия 25.0). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы и межквартильного размаха. Сравнение количественных показателей выполняли непараметрическими методами: U-критерия Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса. Сравнение групп по качественным признакам проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Анализ связей количественных показателей выполнен с помощью ранговой корреляции Спирмена. Для дополнительного анализа шкалы cHIS применялись методы соотношения шансов и «деревьев решений». Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. Иммунофенотипирование лимфоцитов как предиктора тяжелого течения SARS-CoV-2 требует дальнейших исследований. Шкала cHIS может быть рекомендована для внедрения в рутинную клиническую практику в связи с высокой прогностической значимостью. Критическим рубежом для усиления и пересмотра терапии является показатель cHIS ≥ 2 баллов в первые сутки госпитализации. Прогноз с помощью cHIS логически актуален в первые 3 дня госпитализации.

Заключение. Основное значение результатов этой работы заключается в определении целевых групп пациентов с внебольничной пневмонией SARS-CoV-2 для применения препаратов блокаторов ИЛ-6R с учетом сроков их эффективного применения в реальной клинической практике.

Ключевые слова: предикторы, COVID-19, цитокиновый шторм, Анти-ИЛ-6R терапия, иммунофенотипирование лимфоцитов, CD3+CD4+ и CD3+CD8+ Т-клетки, шестикритериальная аддитивная клиническая шкала (сHIS)

Для цитирования: Круглова Т.С., Фомина Д.С. Информативность фенотипирования лимфоцитов и шкалы cHIS как предикторов тяжелого течения COVID-19 при применении блокаторов рецептора интерлейкина-6. Терапевтический архив. 2022;94(11):1294–1302. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.202002

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Введение

Коронавирусная болезнь – 2019 (COVID-19) характеризуется огромным спектром клинических проявлений – от бессимптомных до тяжелобольных пациентов с непредсказуемым исходом. Синдром гиперовоспаления при тяжелом COVID-19, известный как синдром цитокинового шторма, имеет общие клинические проявления, общий путь активации макрофагов, каскадную реакцию выработки цитокинов с вторичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, синдромом активации макрофагов, синдромом высвобождения цитокинов, но количественные концентрации циркулирующих цитокинов могут быть значительно ниже при COVID-19 [1–3].

Поскольку гиперовоспалительный синдром во многом определяет тяжесть патологии при COVID-19, актуально детализировать подходы применения таргетных биологических методов лечения с целью подавления повреждения дыхательных путей и развития цитокинового шторма [4, 5]. По мере прогрессирования тяжести течения COVID-19 наблюдается понижение клеток Т- и В-лимфоцитов, а уровни воспалительных цитокинов и D-димера растут. Эта тенденция заставила некоторых авторов предположить, что иммуносупрессивное лечение показано в начале острой фазы для более эффективного подавления воспалительных бурь [6, 7].

Наиболее существенные доказательства получены в отношении эффективности блокирования интерлейкина

Информация об авторах / Information about the authors

Круглова Татьяна Сергеевна – врач – аллерголог-иммунолог, зав. отделением аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. Тел.: +7(499)196-45-65; e-mail: surckova.t@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4949-9178

Фомина Дарья Сергеевна – канд. мед. наук, врач – аллерголог-иммунолог, рук. центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52; доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-5083-6637

Tatiana S. Kruglova. E-mail: surckova.t@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4949-9178

Daria S. Fomina. ORCID: 0000-0002-5083-6637

The informative value of CD3+CD4+ and CD3+CD8+ T-cell count and cHIS scale as predictors of severe COVID-19 when using interleukin-6 receptor blockers in the in-hospital setting

Tatiana S. Kruglova^{✉1}, Daria S. Fomina^{1,2}

¹City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. Clinical and laboratory signs of hyperinflammatory response in COVID-19 may serve as prognostic markers of the disease scenario. In real-world practice, there is an unmet need to determine the optimal timing of identifying predictors of SARS-CoV-2 adverse outcomes in the context of patient stratification to improve the effectiveness of anti-IL-6R therapy. Lymphopenia has a high informative value for the adverse prognosis of the COVID-19 course; however, the informative value of CD3+CD4+, CD3+CD8+ T-cell count remains questionable. In addition to lymphocyte phenotyping, a six-criterion additive scale (cHIS) was used in the study.

Aim. To study the informative value of CD3+CD4+, CD3+CD8+ T-cell phenotyping and cHIS scale as predictors of severe COVID-19 when using IL-6R blockers.

Materials and methods. A single-center, bi-directional study included 179 patients with SARS-CoV-2-induced community-acquired pneumonia with severe acute inflammation and progressing respiratory failure. Data were obtained from electronic patient records. Anti-IL-6R was administered in addition to standard therapy in the cohorts. The following disease outcomes were used to determine the informative value of the studied parameters: mortality and hospital discharge. Inflammatory markers were measured before and after administering anti-IL-6R, followed by monitoring. Statistical analysis was performed using SPSS (version 25.0). The quantitative indices were described using the median and interquartile range. Quantitative indices were compared using nonparametric methods: Mann–Whitney U-test, Kruskal–Wallis test. The groups were compared by qualitative characteristics using Pearson's chi-square test. Correlation analysis of quantitative indicators was performed using Spearman rank correlation. For additional analysis of the cHIS scale, odds ratio and decision tree methods were used. Differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$.

Results. Immunophenotyping of lymphocytes as a predictor of the severe SARS-CoV-2 requires further research. The cHIS scale may be implemented in routine clinical practice due to its high predictive value. A cHIS score of ≥ 2 on the first day of admission is a critical threshold for intensification and revision of therapy. The prognosis with cHIS is logically relevant in the first three days of hospitalization.

Conclusion. The main result of the study is the definition of target groups of patients with community-acquired SARS-CoV-2 pneumonia for the IL-6R-blockers, considering the timing of their effective use in real clinical practice.

Keywords: predictors, COVID-19, cytokine storm, anti-IL-6R therapy, immunophenotyping of lymphocytes, CD3+CD4+ and CD3+CD8+ T cells, six-criterion additive clinical scale (cHIS).

For citation: Kruglova TS, Fomina DS. The informative value of CD3+CD4+ and CD3+CD8+ T-cell count and cHIS scale as predictors of severe COVID-19 when using interleukin-6 receptor blockers in the in-hospital setting. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(11):1294–1302. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.202002

(ИЛ)-6R с помощью тоцилизумаба (ТЦЗ) и сарилумаба (САР) для лечения COVID-19 [8]. Применение антител против ИЛ-6R снижает вероятность механической вентиляции легких и смерти пациентов [9–11]. Оба препарата включены в рекомендации Всемирной организации здравоохранения [12] и Минздрава России для лечения COVID-19 тяжелого и критического течения [13]. Кроме того, показание лечения COVID-19 включено в российскую инструкцию по применению препарата ТЦЗ.

При назначении первоначальной терапии пациентам с COVID-19 особенно ценным является раннее выявление предикторов тяжелого течения болезни. В лабораторных характеристиках у пациентов с COVID-19 наблюдается ряд гематологических отклонений, таких как лимфопения, тромбоцитопения, лейкоцитоз, а также повышение уровня ИЛ-6, ферритина, D-димера, аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и С-реактивного белка (СРБ) как показателей тяжелых и смертельных случаев COVID-19. В условиях реальной клинической практики ранними предикторами начала цитокинового шторма являются сочетание лимфопении менее $1 \times 10^9/\text{л}$ и уровень СРБ выше 50 мг/л [14]. Также значимыми прогностическими биомаркерами являются ферритин и ИЛ-6, и повышение уровня любого из них можно считать сигналом системного воспаления и плохого прогноза при COVID-19, особенно у пожилых и коморбидных пациентов [15].

В ходе поиска публикаций о возможных путях прогнозирования развития критического течения и тяжелых исходов SARS-CoV-2 решили изучить информативность двух сравнительно новых направлений: фенотипирования лимфоцитов и адаптированную под COVID-19 шестикритериальную шкалу гипервоспалительного синдрома – covid Hyper Inflammation Syndrome (cHIS).

CD4+ и CD8+ Т-клетки играют фундаментальную роль в поддержании клеточных, гуморальных, цитотоксических иммунных реакций при вирусных инфекциях [16].

Неоднократно сообщалось об изменениях субпопуляции лимфоцитов и их связи с тяжестью и исходом COVID-19 [17]. Z. Liu и соавт. сообщили, что у пациентов с тяжелым критическим течением COVID-19 количество CD4+ и CD8+ Т-клеток связано с тяжестью заболевания [18]. G. Chen и соавт. отмечали значительное снижение общего количества Т-клеток, а также CD4+ и CD8+ Т-клеток при тяжелом течении по сравнению с более умеренными случаями, причем прогрессирующее истощение Т-клеток коррелировало с тяжестью заболевания [19]. В дальнейшем согласно проведенному метаанализу не обнаружено значимой связи субпопуляций CD4+ и CD8+ Т-клеток с прогрессированием COVID-19 и смертностью [20]. Таким образом, если лимфопения (менее $1 \times 10^9/\text{л}$) достоверно информативна для негативного прогноза течения COVID-19 как в моноварианте, так и в композиционных критериях,

*Инструкция по медицинскому применению препарата Актемра (ПУ ЛСР-003012/09, ЛП-003186), сайт ГРЛС России. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=64176600-d7d9-4777-883e-0f66bf796003. Ссылка активна на 14.04.2022.

то информативность показателей CD3+CD4 +, CD3+CD8+ Т-клеток остается под вопросом.

В. Webb и соавт. в своем исследовании разработали шкалу из 6 критериев, характеризующих цитокиновый шторм при COVID-19 (сHIS): лихорадка, активация макрофагов (гиперферритинемия), гематологическая дисфункция (соотношение нейтрофилов к лимфоцитам), повреждение печени (ЛДГ или АСТ), коагулопатия (D-димер) и цитокинемия (СРБ, ИЛ-6 или триглицериды), а также проверили связь шкалы сHIS с госпитальной летальностью и потребностью в искусственной вентиляции легких [21]. С учетом вышесказанного сформулирована цель данной работы.

Цель исследования – изучить информативность фенотипирования CD3+CD4 + и CD3+CD8+ Т-клеток и шкалы сHIS как предикторов тяжелого течения COVID-19 при применении блокаторов ИЛ-6R.

Материалы и методы

В одноцентровом когортном двунаправленном исследовании проанализировано два различных параметра возможных предикторов развития тяжелых форм SARS-CoV-2: фенотипирование лимфоцитов и адаптированная под COVID-19 шестикритериальная аддитивная шкала (сHIS).

Информация получена из электронных историй болезни пациентов с COVID-19.

В 1-й когорте пациентов проспективно определялись субпопуляции лимфоцитов (CD3+CD8+, CD3+CD4+) у 33 пациентов, госпитализированных в период с начала ноября по конец декабря 2020 г. Во 2-й когорте ретроспективно проведена оценка шкалы сHIS у 146 пациентов, госпитализированных в период с начала июля по конец сентября 2021 г. Первая группа (33 человека) в дополнение к стандартной терапии получала ТЦЗ, а 2-я когорта (146 пациентов) – ТЦЗ и САР (94 – ТЦЗ, а 52 – САР).

В 1-й группе пациентов иммунофенотипирование лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии аппаратом Beckman Coulter Navios, используя две отдельные комбинации из четырех панелей моноклональных антител. Ежедневный динамический мониторинг включал: температуру тела, уровень сатурации и тяжесть состояния пациента по шкале раннего реагирования (National Early Warning Score – NEWS2) [22].

Объем поражения легочной ткани (I–IV степени) оценивался по данным компьютерной томографии (КТ) каждые 5–7 дней. Исходно, а также на 3, 5-й дни после генно-инженерной биологической терапии определяли: уровень абсолютных значений лимфоцитов и субпопуляции лимфоцитов: CD3+CD8+, CD3+CD4+; иммунорегуляторный индекс (соотношение абсолютного количества CD4/CD8). Лабораторные стандарты нормы применяемого метода составляли абсолютные значения: лимфоцитов – $1,2\text{--}3,0 \times 10^9/\text{л}$; Т-лимфоцитов – $1,0\text{--}2,4 \times 10^9/\text{л}$; цитотоксических Т-лимфоцитов CD3+CD8+ – $0,30\text{--}1,00 \times 10^9/\text{л}$; Т-хелперов CD3+CD4+ – $0,60\text{--}1,70 \times 10^9/\text{л}$; иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+) = $1,00\text{--}3,50$.

Шкала сHIS как прогностический критерий тяжести и смертности применялась с учетом оценки следующих синдромов: лихорадка более 38°C , активация макрофагов (концентрация ферритина ≥ 700 мкг/л), гематологическая дисфункция (соотношение нейтрофилов к лимфоцитам ≥ 10 , или концентрация гемоглобина ≤ 92 г/дл, или количество тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$, коагулопатия (D-димер $\geq 1,5$ мкг/мл), повреждение печени (ЛДГ ≥ 400 Ед/л или АСТ ≥ 100 Ед/л), цитокинемия (СРБ ≥ 15 мг/дл).

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики 1-й когорты (n=33)

Table 1. Clinical-demographic characteristics of 1st cohort (n=33)

Характеристики	Значения	p
Возраст, лет	57 (51–68)	
Длительность болезни, сут	9 (6–10)	
Пол (мужской), абс. (%)	19 (58)	
КТ при поступлении, абс. (%)		
• КТ-2	29 (88)	
• КТ-3	4 (12)	
Сопутствующие заболевания, абс. (%)		
• сердечно-сосудистые заболевания	17 (52)	
• СД	7 (21)	
• ожирение	15 (45)	
Сатурация (1-й день), %	95 (94–97)	
Сатурация (2-й день)	96 (95–97)	0,001
Сатурация (3-й день)	96 (95–97)	
NEWS2 (1-й день), баллы	2 (1–3)	
NEWS2 (2-й день)	1 (0–3)	
NEWS2 (3-й день)	1 (0–3)	0,001
NEWS2 (5-й день)	0 (0–2)	
Температура (1-й день), $^\circ\text{C}$	38,3 (37,7–38,8)	
Температура (2-й день)	36,8 (36,7–37,1)	
Температура (3-й день)	36,6 (36,5–36,7)	<0,001
Температура (5-й день)	36,6 (36,5–36,6)	
Лимфоциты (1-й день) $\times 10^9/\text{л}$	1 (0,9–1,3)	
Лимфоциты (2-й день)	1 (0,9–1,3)	
Лимфоциты (3-й день)	1,1 (0,7–1,4)	0,011
Лимфоциты (5-й день)	1,4 (1,05–1,9)	
СРБ (1-й день), мг/л	51 (26–80)	
СРБ (2-й день)	34,5 (22–94,4)	
СРБ (3-й день)	16 (12–28)	<0,001
СРБ (5-й день)	7 (4–10)	
Фибриноген (1-й день), г/л	6,8 (5,9–8,6)	
Фибриноген (2-й день)	5,4 (5,2–6,1)	
Фибриноген (3-й день)	5,3 (4,1–6)	<0,001
Фибриноген (5-й день)	3,7 (3,05–4)	
CD3+CD4 (1-й день) $\times 10^9/\text{л}$	0,45 (0,35–0,57)	
CD3+CD4 (3-й день) $\times 10^9/\text{л}$	0,42 (0,34–0,69)	0,007
CD3+CD4 (5-й день) $\times 10^9/\text{л}$	0,61 (0,46–0,93)	
CD3+CD8 (1-й день) $\times 10^9/\text{л}$	0,22 (0,15–0,31)	
CD3+CD8 (3-й день) $\times 10^9/\text{л}$	0,26 (0,14–0,38)	0,025
CD3+CD8 (5-й день) $\times 10^9/\text{л}$	0,33 (0,23–0,52)	

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–6: данные представлены как медиана и межквартильный интервал (interquartile range – IQR), различия достоверны при $p < 0,05$.

Таблица 2. Данные сравнения показателей фенотипирования лимфоцитов и абсолютного числа лимфоцитов, ранжирование по Спирмену ($n=33$)

Table 2. Data comparing the phenotyping of lymphocytes and the absolute number of lymphocytes, Spirmen ranking ($n=33$)

День	Корреляция абсолютного числа лимфоцитов и CD3+CD4+ или CD3+CD8+	p
1-й	Lym & CD3+CD4+ = 0,6	0,01
	Lym & CD3+CD8+ = 0,345	0,05
	CD3+CD4+ & CD3+CD8+ = 0,45	0,01
3-й	Lym & CD3+CD4+ = 0,678	0,01
	Lym & CD3+CD8+ = 0,726	0,001
	CD3+CD4+ & CD3+CD8+ = 0,680	0,01
5-й	Lym & CD3+CD4+ = 0,822	0,01
	Lym & CD3+CD8+ = 0,636	0,001
	CD3+CD4+ & CD3+CD8+ = 0,609	0,01

Примечание. Лym – лимфоциты, различия достоверны при $p<0,05$.

В адаптированном варианте cHIS является более емкой по количеству критериев и характеристик гипериммунной реакции, чем ставшая уже рутинной шкала NEWS2.

Критерии включения:

- пациенты в возрасте старше 18 лет с COVID-19;
- средне-тяжелое и тяжелое течение заболевания (КТ-1–3, сатурация ≤ 93 –95% на атмосферном воздухе);
- лабораторные признаки острого воспаления (нарастание уровней СРБ, ЛДГ, АСТ, ферритина, снижение уровня гемоглобина, тромбоцитопения, лимфопения);
- терапия блокаторами рецептора ИЛ-6.

Подтверждение диагноза COVID-19 в стационаре проводилось в соответствии с «Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [13].

В качестве лабораторных признаков острого воспаления регистрировали значения концентрации СРБ, D-димера, ферритина, фибриногена, активности ЛДГ. Лабораторные исследования проводили в день применения блокатора рецептора ИЛ-6 перед инъекцией и после введения препарата с последующим мониторингом на 3 и 5-й дни госпитализации.

Блокаторы рецептора ИЛ-6 назначали в 1-е сутки госпитализации, при необходимости с повторным введением через 24 ч в соответствии с внутренним протоколом.

Критерии не включения:

- пациенты младше 18 лет;
- пациенты с подтвержденным COVID-19, не имеющие признаков прогрессирующей дыхательной недостаточности и острого воспаления в 1-й день госпитализации;
- наличие присоединения клинически значимой бактериальной и/или грибковой инфекции.

Статистические методы

Статистический анализ проводился с помощью SPSS (версия 25.0). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы и межквартильного размаха. Сравнение количественных показателей выполняли непараметрическими методами: U-критерия Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса. Сравнение групп по качественным признакам проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Анализ связей количественных показателей выполнен с помощью ранговой корреляции Спирмена. Для дополнительного анализа шкалы cHIS применялись методы соотношения шансов и «деревьев решений». Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Основные демографические и клинико-лабораторные характеристики 1-й исследуемой когорты (33 пациента с COVID-19) обобщены в **табл. 1**. Средний возраст группы составил 57 лет (51–68 лет). Отмечено преобладание мужчин – 19 (58%). У большинства пациентов отмечалась лихорадка выше 38,3°C в день госпитализации (межквартильный интервал – interquartile range – IQR 37,7–38,8, $p<0,001$) с нормализацией показателей ко 2-му (IQR 36,7–37,1, $p<0,001$) и 3-му (IQR 36,5–36,7, $p<0,001$) дням. Оценка шкалы NEWS2 достоверно выше в день госпитализации (до лечения), равна 2 (IQR 1–3, $p<0,001$) и достигала 1 ко 2 и 3-му дням (IQR 0–3, $p<0,001$). Сатурация до лечения оказалась достоверно ниже 95% (IQR 94–97, $p<0,001$) и нормализовалась практически на следующий день после проведения генно-инженерной биологической терапии – 95–96% ко 2–3-му дням (IQR 95–97, $p<0,001$). Почти все пациенты 1-й когорты имели отягощенный преморбидный фон. Большинство пациентов поступили в стационар на 9-й день болезни (8,42 $\pm$ 2,39).

В 1-й группе при лабораторном обследовании в день госпитализации определялись выраженная лимфопения $1 \times 10^9/\text{л}$ (IQR 0,90–1,30, $p=0,011$), повышение уровня СРБ до лечения 51,00 мг/л (IQR 26,00–80,00) с его нормализацией к 5-му дню – IQR 7,00 (4,00–10,00, $p<0,001$), аналогично СРБ высокие показатели фибриногена в день госпитализации 6,79 г/л (IQR 5,91–8,50) нормализовались лишь к 5-му дню госпитализации – 3,7 г/л (IQR 3,05–4).

CD3+CD4+ (Т-хелперы) и CD3+CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты) достоверно снижены в день госпитализации: $0,45 \times 10^9/\text{л}$ (IQR 0,35–0,57, $p=0,007$) и $0,22 \times 10^9/\text{л}$ (IQR 0,15–0,31, $p=0,025$) соответственно, значение показателей достигало верхней границы нормы лишь к 5-му дню госпитализации: $0,61 \times 10^9/\text{л}$ (IQR 0,46–0,93, $p=0,007$) для CD3+CD4+, $0,33 \times 10^9/\text{л}$ (IQR 0,23–0,52, $p=0,025$) для CD3+CD8+. Важно отметить, что по коэффициентам ранговой корреляции Спирмена значения абсолютного количества лимфоцитов с большой достоверностью связаны с субпопуляциями Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов с 1-го по 3-й день мониторинга (**табл. 2**).

Характеристики 2-й когорты представлены в **табл. 3**. Пациенты этой группы несколько старше по сравнению с 1-й группой, медиана возраста составила 62 года (51–73), в этой группе преобладали женщины. Спектр сопутствующих заболеваний отличался от пациентов 1-й когорты. У пациентов с одинаковой частотой встречались ожирение (60, 41,1%) и сахарный диабет – СД (60, 41%), распространенность сердечно-сосудистых заболеваний соизмерима с 1-й группой и составила 89 (61%), в отличие от 1-й когорты присутствовали хронические заболевания дыхательной системы – 17 (11,6%) и заболевания почек – 18 (12,3%).

При анализе результатов по шкале cHIS выяснено, что при поступлении в 1-й день госпитализации практически 100% пациентов не нуждались в кислородной поддержке. Однако в дальнейшем прослеживается связь индекса шкалы cHIS с потребностью в кислороде (O_2). При cHIS ≥ 2 начинает расти потребность в O_2 вне зависимости от дня госпитализации (**рис. 1; табл. 4**). Особенно эта тенденция прослеживалась на 3 и 5-й дни госпитализации ($p<0,001$), т.е. чем выше балл шкалы cHIS, тем выше потребление O_2 .

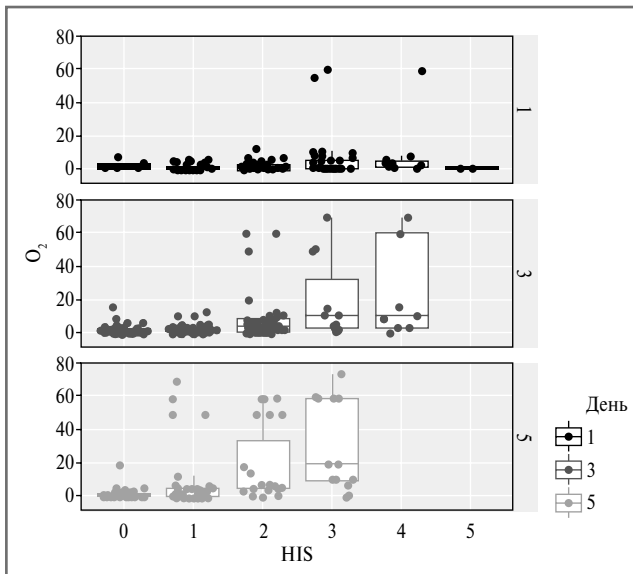


Рис. 1. Зависимость cHIS и потребности в O_2 (л).

Fig. 1. cHIS dependency and O_2 (l) requirement.

Таблица 3. Клинико-демографические характеристики 2-й когорты с учетом мониторинга по дням госпитализации (анализ адаптированной системы cHIS; $n=146$)

Table 3. Clinical-demographic characteristics of the 2nd cohort with monitoring of the days of hospitalization (analysis of the adapted cHIS system; $n=146$)

Характеристика	Значение
Возраст, лет	62 (51–73)
Пол, абс. (%)	
Мужчины	54 (37)
Женщины	92 (63)
Сопутствующие заболевания, абс. (%)	
Сердечно-сосудистые заболевания	89 (61)
СД	60 (41)
БА/ХОБЛ	17 (11,6)
Ожирение	60 (41,1)
Заболевания почек	18 (12,3)
КТ при поступлении, абс. (%)	
КТ-1	14 (10)
КТ-2	114 (78)
КТ-3	18 (12)
ТЕРАПИЯ, абс. (%)	
ТЦЗ	94 (67,1)
САР	52 (32,9)
1-й день госпитализации	
Сатурация, %	95 (92–97)
Температура, °C	37,1 (36,7–37,8)
NEWS2, баллы	2 (1–3)
Лейкоциты, 10^9 /л	5,2 (3,9–7,1)
Лимфоциты, 10^9 /л	0,9 (0,7–1,4)
ЛДГ, Ед/л	311 (245–409)

Таблица 3. Клинико-демографические характеристики 2-й когорты с учетом мониторинга по дням госпитализации (анализ адаптированной системы cHIS; $n=146$) (Окончание)

Table 3. Clinical-demographic characteristics of the 2nd cohort with monitoring of the days of hospitalization (analysis of the adapted cHIS system; $n=146$) (End)

Характеристика	Значение
СРБ, мг/л	54 (25–92)
Фибриноген, г/л	6,75 (5,7–7,5)
Нейтрофилы/лимфоциты, %	3,5 (2,2–6,5)
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	159 (134–204)
cHIS, баллы	2 (1–3)
3-й день госпитализации	
Сатурация, %	95 (93–97)
Температура, °C	36,6 (36,4–36,8)
NEWS2, баллы	2 (1–3)
Лейкоциты, 10^9 /л	5,6 (3,4–8,5)
Лимфоциты, 10^9 /л	0,8 (0,6–1,1)
ЛДГ, Ед/л	306 (246,5–393,3)
СРБ, мг/л	18 (11–35)
Фибриноген, г/л	5 (4,2–6)
Нейтрофилы/лимфоциты, %	5,6 (2,8–10,1)
Тромбоциты, 10^9 /л	204 (160–261)
cHIS, баллы	1 (0–2)
5-й день госпитализации	
Сатурация, %	95 (93–97)
Температура, °C	36,6 (36,5–36,7)
NEWS, баллы	1 (0–3)
Лейкоциты, 10^9 /л	8,3 (5,1–10,9)
Лимфоциты, 10^9 /л	0,9 (0,6–1,3)
ЛДГ, Ед/л	320 (250,5–441)
СРБ, мг/л	6,5 (3,7–12,7)
Фибриноген, г/л	3,6 (3–4,8)
Нейтрофилы/лимфоциты, %	7 (3–11,5)
Тромбоциты, 10^9 /л	242 (174–300)
cHIS, баллы	1 (0–2)

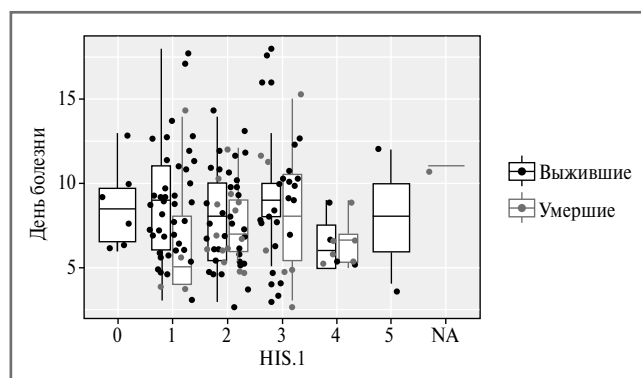
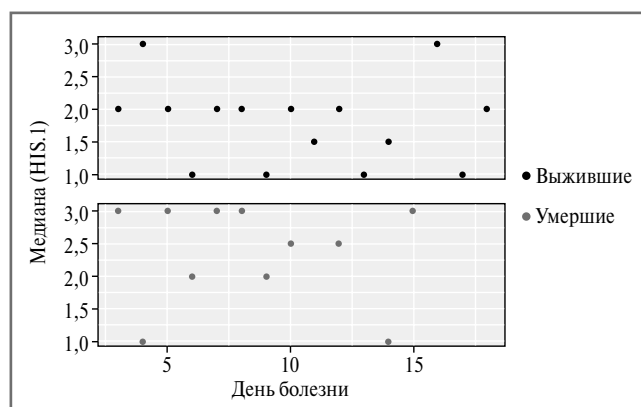
Примечание. БА – бронхиальная астма, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Следующий блок исследования посвящен поиску наличия связи уровня смертности госпитализированных пациентов с COVID-19 от баллов шкалы cHIS. На основании данных, представленных в табл. 5, видно, что показатель смертности в процентах нарастает начиная со значения cHIS, равного 2 баллам в любой из дней госпитализации, при $p=0,003$ в 1-й день госпитализации и $p<0,001$ в 3 и 5-й дни.

На рис. 2 построен график зависимости баллов шкалы cHIS в 1-й день госпитализации у выживших и умерших. В случае летальных исходов уже в 1-й день и последующие дни раннего периода госпитализации зафиксированы более высокие значения шкалы cHIS по сравнению с пациентами с более благоприятными последствиями. При зна-

Таблица 4. Зависимость значения индекса cHIS от потребности в O₂**Table 4. Dependence of cHIS index value on O₂ requirement**

HIS (1-й день), баллы	0	1	2	3	4	5	p
O ₂ (1-й день), л/мин	0,0 (0,0–2,2)	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–3,0)	0,0 (0,0–5,0)	3,0 (1,0–3,0)	0,0 (0,0–0,0)	0,043
HIS (3-й день), баллы	0	1	2	3	4	–	
O ₂ (3-й день), л/мин	0,0 (0,0–2,0)	0,0 (0,0–3,0)	3,0 (0,0–6,2)	4,5 (1,5–10,0)	5,5 (3,0–9,5)	–	<0,001
HIS (5-й день), баллы	0	1	2	3	–	–	p
O ₂ (5-й день), л/мин	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–5,0)	6,0 (5,0–34,0)	20,0 (10,0–60,0)	–	–	<0,001

**Рис. 2. График зависимости значений баллов cHIS в 1-й день госпитализации у выживших и у умерших.****Fig. 2. Chart of cHIS scores on the first day of hospitalization for survivors and deceased.****Рис. 3. Зависимость числа выживших и умерших от значения медианы cHIS в 1-й день госпитализации.****Fig. 3. Dependency of the number of survivors and deaths on the median cHIS on the first day of hospitalization.**

чениях cHIS, равных 2–4 баллам, показатель смертности нарастал в 1-й день госпитализации, а на 6–8-й день госпитализации этот показатель достигал своего максимума.

На рис. 3 построен график зависимости числа выживших и умерших от значения медианы шкалы cHIS в 1-й день госпитализации. Значение cHIS 2 и более баллов в 1-й день госпитализации определяло негативный прогноз. Наоборот, в группе выживших пациентов показатель медианы cHIS в 1-й день госпитализации в большинстве случаев не превышал 2 баллов. Проиллюстрированная информация на рис. 3 дополнительно подтверждается данными табл. 6: при значениях cHIS ≥ 2 баллов случаи с летальными исходами составили 51,4%, при баллах ниже 2 умерли 48,6%

Таблица 5. Зависимость значения смертности от cHIS, баллы (n=146)**Table 5. Mortality dependence on cHIS, points (n=146)**

День cHIS, баллы	Выжили, абс. (%)	Умерли, абс. (%)	p
cHIS день 1	0	6 (5,4)	0,003
	1	41 (36,9)	
	2	35 (31,5)	
	3	23 (20,7)	
	4	4 (3,6)	
	5	2 (1,8)	
cHIS день 3	0	39 (35,1)	<0,001
	1	38 (34,2)	
	2	24 (21,6)	
	3	7 (6,3)	
	4	3 (2,7)	
cHIS день 5	0	59 (53,2)	<0,001
	1	39 (35,1)	
	2	8 (7,2)	
	3	5 (4,5)	

($p=0,021$). Примечательно, что медиана cHIS в 1-й день госпитализации и у выживших, и умерших равна 2, но IQR у выживших составлял 1–3, а у умерших – 2–3 ($p<0,001$), умирали такие пациенты в ранние сроки болезни (7-й день).

Учитывая полученные данные, в ходе исследования решили использовать метод соотношения шансов, который позволяет сравнить группы исследуемых по частоте выявления определенного исхода. В этой модели ежедневные значения шкалы cHIS включены в качестве зависящей от времени порядковой переменной с уровнями 0, 1 и 2 или более (упрощенно для всех значений шкалы, чтобы унифицировать модель). В процесс подсчета не включены конфаундеры. Оценен коэффициент отношения шансов (ОШ). Для рассчитанного ОШ определен 95% доверительный интервал (95% ДИ), т.е. ОШ и 95% ДИ – для значения cHIS соответственно каждому переходному состоянию.

Схематичные графики на рис. 4–6 показывают влияние изменения значения cHIS на выживаемость в зависимости от первых дней госпитализации: 2, 3, 5, cHIS день 1, cHIS день 3, cHIS день 5 соответственно. На первом графике – для cHIS дня 1 значение, равное 1, не меняет шанса смертности по сравнению со значением 0, для значения 2 ОШ 4,1 [ДИ (1,33; 15,5), $p=0,021$] статистически значимо увеличился шанс летального исхода. Для cHIS дня 1 = 4 значение

Таблица 6. Сравнение показателей cHIS среди выживших и умерших пациентов (n=146)
Table 6. Comparison of cHIS rates between survivors and deceased patients (n=146)

	Баллы	Выжившие	Умершие	p
cHIS	≤2	82 (73,9)	18 (51,4)	0,021
	>2	29 (26,1)	17 (48,6)	
cHIS день 1		2,0 (1,0–3,0)	2,0 (2,0–3,0)	<0,001
День болезни		8,0 (6,0–10,0)	7,0 (5,0–9,0)	0,05

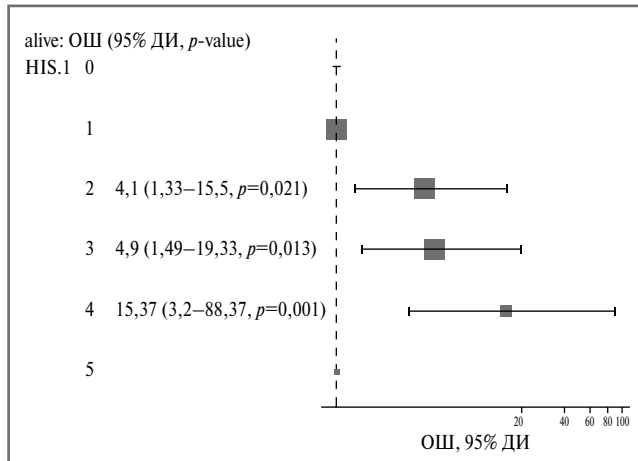


Рис. 4. Влияние изменения значения cHIS на выживаемость в 1-й день госпитализации.

Fig. 4. Effect of cHIS change on survival on day 1 of hospitalization.

ОШ 15,37 ДИ (3,2; 88,37), $p=0,001$; для cHIS дня 3 = 1 значение ОШ 5,29 ДИ (1,21; 38,8), $p=0,044$, для HIS дня 5 = 2 и HIS день 5 = 3 значение ОШ 59 ДИ соответственно (13,7; 422,1) и (11,89; 466,28) с $p<0,001$, т.е. чем больше балл cHIS, тем больше шанс летального исхода.

Из методов предсказательной аналитики использован метод «деревьев решений» (decision tree); **рис. 7**. В результате схемы получилось построить для cHIS день 3 и cHIS день 5, так как cHIS дня 1 дерево решений выглядит как корневое значение 0,24 100% – независимо от значения cHIS дня 1 вероятность смертности 0,24. Для cHIS дня 3 программа разбивает данные на группы, в которых cHIS дня 3 равно 0 и 1 (60% пациентов, вероятность смертности 0,12), с HIS дня 3 равно 2 и 3 (33% пациентов, вероятность смертности 0,35) и cHIS дня 3 равно 4 (7% пациентов, вероятность смертности 0,7). Для cHIS дня 5 две группы cHIS день 5, равное 0 и 1 (73% пациентов, вероятность смертности 0,08), и cHIS день 5, равное 2 и 3 (27% пациентов, вероятность смертности 0,67).

Также проведен анализ корреляции шкалы cHIS с NEWS2 в зависимости от дня заболевания: в когортах выживших и общей группе пациентов корреляция cHIS с NEWS2 достоверна [cHIS<2 и ≥2 коррелирует с NEWS2 (вне зависимости от баллов шкалы NEWS2) в 1, 3 и 5-й дни госпитализации с достоверностью 0,001 в общей когорте пациентов], однако в группе умерших пациентов данные недостоверны в те же дни госпитализации, возможно, из-за небольшой величины выборки в каждый из дней болезни.

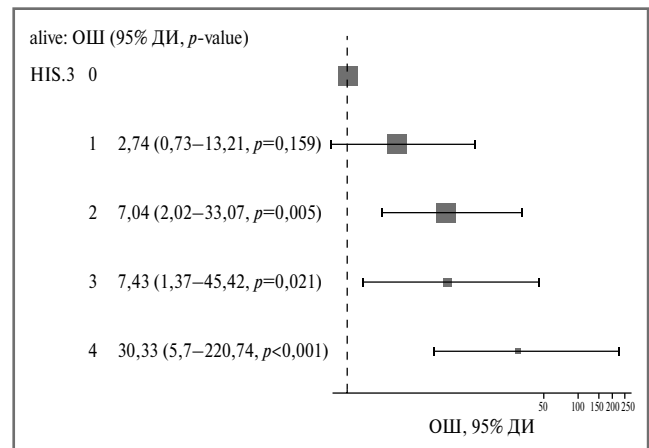


Рис. 5. Влияние изменения значения cHIS на выживаемость на 3-й день госпитализации.

Fig. 5. Effect of cHIS change on survival on 3rd day of hospitalization.

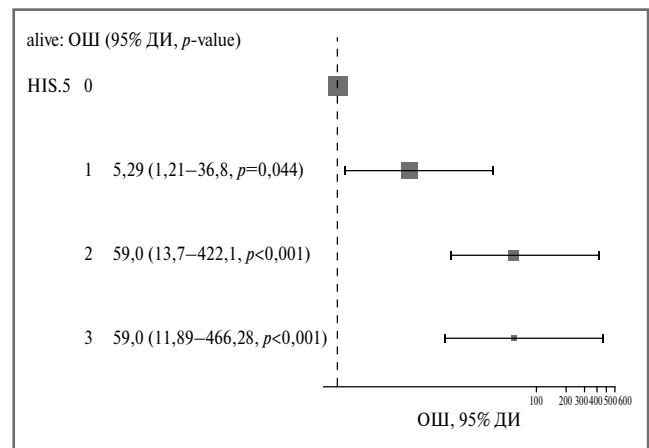


Рис. 6. Влияние изменения значения cHIS на выживаемость на 5-й день госпитализации.

Fig. 6. Effect of cHIS change on survival on 5th day of hospitalization.

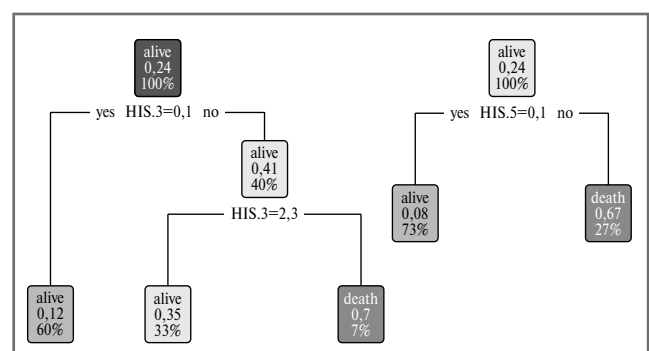


Рис. 7. Дерево решений в зависимости от значения cHIS на 3 и 5-й день госпитализации.

Fig. 7. Decision tree depending on cHIS value on the 3rd and 5th day of hospitalization.

Однако данные корреляции cHIS и NEWS2 также недостоверны и в общей группе умерших. Следовательно, шкала NEWS2 не может быть использована как прогностическая модель течения COVID-19 и сравнивать ее с cHIS некорректно. Шкала NEWS2 создана для оценки тяжести боль-

ных с острыми респираторными синдромами и направлена в большей степени на оценку текущего состояния больного и в меньшей – на оценку прогноза болезни.

Обсуждение

В данной работе тестировались два разноплановых по оценочно-критериальным подходам блока признаков тяжелого течения COVID-19. В процессе поиска достоверных предикторов жизнеугрожающих состояний при новой коронавирусной инфекции определены единичные научные публикации как по группам субпопуляций лимфоцитов, так и по шестикритериальной адаптированной клинической шкале cHIS, свидетельствующие об их прогностической информативности [18, 21]. Прежде всего результаты, полученные в условиях реальной клинической практики, могут улучшить понимание иммунной дисрегуляции COVID-19 и предоставить новые данные по прагматизации применения биологической терапии при тяжелых жизнеугрожающих состояниях инфекции.

При анализе 1-й когорты выявлялась гипертрофическая реакция: высокий СРБ (больше 50 г/л) и лимфопения $\leq 1 \times 10^9/\text{л}$, с достоверной прямой корреляцией с субпопуляциями Т-хелперов и цитотоксичных Т-лимфоцитов с 1 по 3-й день мониторинга.

Метод проточной цитометрии является дорогостоящим и не всегда доступным анализом, поэтому целесообразно в обычной рутинной практике использовать определение абсолютного числа лимфоцитов крови. Тем более при применении блокаторов ИЛ-6R этот маркер вместе с СРБ стали уже «классическими» ранними предикторами цитокинового шторма [12, 14].

Это несколько не умаляет научной значимости определения популяционного спектра лимфоцитов при изучении патогенеза гиперинфламационных синдромов. В нашем исследовании соотношение $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ оказалось недостоверно, возможно, вследствие проспективности исследования и малой выборки. В ряде работ показано, что соотношение $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ в тяжелых случаях выше, чем в легких случаях, что указывало на то, что по сравнению с $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$ и $\text{CD3}^+\text{CD8}^+$ Т-лимфоциты у пациентов с тяжелым заболеванием имеют большую степень лимфатического снижения [23]. Этот феномен может быть связан с рекрутированием лимфоцитов в окружающие ткани и/или подавлением функций костного мозга в ходе вирусной инфекции SARS-CoV-2.

Вторая когорта госпитализированных пациентов с COVID-19 тестировалась по шкале cHIS. Критерии cHIS охватывают весь спектр патофизиологических синдромов, характерных для развития цитокинового шторма при коронавирусной инфекции, тем самым помогая идентифицировать гиперинфламационный фенотип пациента и детализировать специфические особенности COVID-19 в контексте спектра других гиперинфламационных или цитокиновых расстройств [13].

В данной работе шкала cHIS наглядно продемонстрировала достоверную прогностическую ценность как предиктора тяжелого течения COVID-19 с вероятностью летального исхода, а значит и эффективность применения анти-ИЛ-6R терапии. Определены числовые и временные критерии ее применения в рутинной практике. Для большей валидности показателей cHIS применен широкий спектр статистических методов, позволяющих дифференцированно решить поставленную задачу с точки зрения прогрессивного течения инфекции, на фоне оптимальных сроков применения анти-ИЛ-6R терапии. В итоге важно подчеркнуть, что про-

гноз эффективности анти-ИЛ-6R терапии зависит от дня болезни, который часто затруднительно определить ввиду индивидуальной особенности течения инфекции и разброса обращаемости на этапе первичной медицинской помощи.

Клиническое применение

С учетом всего вышесказанного можно сформулировать несколько практических обобщений:

- Пока в реальной клинической практике основным предиктором тяжести течения и одним из показателей для назначения блокаторов ИЛ-6R остается лимфопения ниже $1 \times 10^9/\text{л}$, так как изучение иммунофенотипирования лимфоцитов как предиктора тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2 требует дальнейших исследований.
- Внедрение в реальную клиническую практику шкалы cHIS имеет и побочное благотворное влияние, а именно более расширенный алгоритм первичного обследования пациента в день госпитализации и определение начала цитокинового шторма. Это имеет практическое значение при применении блокаторов ИЛ-6, так как не всегда можно определить день болезни, и как можно раннее введение анти-ИЛ-6R повышает приверженность лечению.
- Балльная система шкалы cHIS показана для внедрения в рутинную клиническую практику стационаров, профилированных по оказанию помощи госпитализированным пациентам с SARS-CoV-2.
- В связи с трудоемкостью проведения оценки cHIS данное обследование может проводиться 1 раз, преимущественно в первые сутки госпитализации, повтор возможен на 3-и сутки для коррекции терапии.
- Прогноз с помощью cHIS логически возможен только в первые 3 дня госпитализации, так как теряется смысл прогноза эффективности анти-ИЛ-6R терапии в дальнейшем.
- Критическим рубежом для усиления и пересмотра терапии является показатель $\text{cHIS} \geq 2$ баллов в первые сутки госпитализации, так как не всегда представляется возможным точно определить день болезни, кроме того, это определяет целесообразность применения блокаторов ИЛ-6R в 1-й день госпитализации.

Заключение

Основное значение результатов этой работы заключается в определении информативности выбранных воспалительных маркеров для целевых групп пациентов с внебольничной пневмонией SARS-CoV-2 при применении препаратов блокаторов ИЛ-6R. Полученные данные могут улучшить понимание иммунной дисрегуляции COVID-19 и предоставить новые идеи для иммунотерапии.

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

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

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

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE

criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

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

Список сокращений

АСТ – аспаратаминотрансфераза
ДИ – доверительный интервал
ИЛ – интерлейкин
КТ – компьютерная томография
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ОШ – отношение шансов
САР – сарилумаб
СД – сахарный диабет

СРБ – С-реактивный белок
ТЦЗ – тоцилизумаб
сHIS (covid Hyper Inflammation Syndrome) – шестикритериальная шкала гипервоспалительного синдрома
NEWS2 (National Early Warning Score) – шкала раннего реагирования
O₂ – кислород
IQR (interquartile range) – межквартильный интервал

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sen A, Nigam A, Vachher M. Role of Polypeptide Inflammatory Biomarkers in the Diagnosis and Monitoring of COVID-19. *Int J Pept Res Ther*. 2022;28(2):59. DOI:10.1007/s10989-022-10366-5
- Масчан М.А., Новичкова Г.А. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз. *ВСП*. 2009;3. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/gemofagotsitarnyy-limfogiistiotsitoz-1>. Ссылка активна на 28.04.2022 [Maschan MA, Novichkova GA. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *VSP* 2009;3. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gemofagotsitarnyy-limfogiistiotsitoz-1>. Accessed: 28.04.2022 (in Russian)].
- McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102537. DOI:10.1016/j.autrev.2020.102537
- Schijns V, Lavelle EC. Prevention and treatment of COVID-19 disease by controlled modulation of innate immunity. *Eur J Immunol*. 2020;50(7):932-8. DOI:10.1002/eji.202048693
- Buckley LF, Wohlford GF, Ting C, et al. Role for Anti-Cytokine Therapies in Severe Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor*. 2020;2(8):e0178. DOI:10.1097/CCE.0000000000000178
- 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
- Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):e16-25. DOI:10.1016/j.jinf.2020.04.021
- Nasir N, Tajuddin S, Khaskheli S, et al. Clinical outcomes of immunomodulatory therapies in the management of COVID-19: A tertiary-care experience from Pakistan. *PLoS One*. 2022;17(1):e0262608. DOI:10.1371/journal.pone.0262608
- Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *New Eng J Med*. 2021;384(1):20-30. DOI:10.1056/NEJMoa2030340
- Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):32-40. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.6820
- Perrone F, Piccirillo MC, Ascierto PA, et al. Tocilizumab for patients with COVID-19 pneumonia. The single-arm TOCIVID-19 prospective trial. *J Transl Med*. 2020;18(1):405. DOI:10.1186/s12967-020-02573-9
- Clinical management of COVID-19: Living guideline, 15 September 2022. Available at: <https://www.who.int/teams/health-care-readiness/covid-19>. Accessed: 23.11.2022.
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 4 (27.03.2020). М.: Министерство здравоохранения РФ, 2020 [Vremenniiye metodicheskie rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)". Versiia 4 (27.03.2020). Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniia RF, 2020 (in Russian)].
- Круглова Т.С., Фомина Д.С., Потешкина Н.Г. и др. Критерии оптимального применения блокаторов рецепторов интерлейкина-6 у пациентов с COVID-19. *Терапевтический архив*. 2021;93(11):1316-24 [Kruglova TS, Fomina DS, Poteschkina NG, et al. Criteria for the optimal use of interleukin-6 receptor blockers in patients with COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv(Ter.Arkh.)*. 2021;93(11):1316-24 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.11.201248
- Melo AKG, Milby KM, Caparroz ALMA, et al. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(6):e0253894. DOI:10.1371/journal.pone.0253894
- Nishiga M, Wang DW, Han Y, et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:543-58. DOI:10.1038/s41569-020-0413-9
- Rezaei M, Marjani M, Mahmoudi S, et al. Dynamic changes of lymphocyte subsets in the course of covid-19. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182:1-9. DOI:10.1159/000514202
- Liu Z, Long W, Tu M, et al. Lymphocyte subset (CD4+, CD8+) counts reflect the severity of infection and predict the clinical outcomes in patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81:318-56. DOI:10.1016/j.jinf.2020.03.054
- Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620-9. DOI:10.1172/JCI137244
- Lu Q, Wang Z, Yin Y, et al. Association of peripheral lymphocyte and the subset levels with the progression and mortality of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Med*. 2020;7:558545. DOI:10.3389/fmed.2020.558545
- Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, et al. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(12):e754-63. DOI:10.1016/S2665-9913(20)30343-X
- 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(10229):1054-62. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e325-31. DOI:10.1016/S2665-9913(20)30127-2

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.11.2022



Случай множественных системных (внепеченочных) проявлений хронической HCV-инфекции (анализ литературы и собственного наблюдения)

А.Б. Кривошеев^{✉1}, Л.А. Хван², Д.В. Морозов², И.А. Кривошеева², С.В. Спицина³, О.А. Добрачева², С.А. Еремеева², Е.Е. Левыкина²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1», Новосибирск, Россия;

³ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», Новосибирск, Россия

Аннотация

Представлено описание пациента с хронической HCV-инфекцией и множественными внепеченочными проявлениями, которые в динамике манифестировали и регистрировались с различной последовательностью на протяжении 15 лет наблюдения. У наблюдаемого нами пациента верифицированы наиболее часто регистрируемые внепеченочные проявления: поздняя кожная порфирия, смешанная криоглобулинемия и аутоиммунный тиреоидит. Хроническая HCV-инфекция нередко диагностируется на фоне внепеченочных проявлений. В нашем случае им стала поздняя кожная порфирия. Манифестация псориаза оценена как паранеопластическое заболевание.

Ключевые слова: хроническая HCV-инфекция, внепеченочные проявления, поздняя кожная порфирия, смешанная криоглобулинемия, аутоиммунный тиреоидит, псориаз, паранеопластические заболевания, гепатоцеллюлярная карцинома

Для цитирования: Кривошеев А.Б., Хван Л.А., Морозов Д.В., Кривошеева И.А., Спицина С.В., Добрачева О.А., Еремеева С.А., Левыкина Е.Е. Случай множественных системных (внепеченочных) проявлений хронической HCV-инфекции (анализ литературы и собственного наблюдения). Терапевтический архив. 2022;94(11):1303–1309. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201935

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

CASE REPORT

Case of multiple systemic (extrahepatic) manifestations of chronic HCV infection (analysis of the literature and own observations). Case report

Alexandr B. Krivosheev^{✉1}, Liudmila A. Khvan², Dmitry V. Morozov², Inga A. Krivosheeva², Svetlana V. Spitsina³, Olga A. Dobracheva², Svetlana A. Eremeeva², Elena E. Levekina²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

²City Clinical Hospital №1, Novosibirsk, Russia;

³Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary, Novosibirsk, Russia

Abstract

The article presents a description of a patient with chronic HCV infection and multiple extrahepatic manifestations, which manifested in dynamics and were recorded with a different sequence during 15 years of follow-up. In the patient we observed, the most frequently recorded extrahepatic manifestations were verified: porphyria cutanea tarda, mixed cryoglobulinemia, and utoimmune thyroiditis. Chronic HCV infection is often diagnosed in the presence of psoriasis was assessed as a paraneoplastic disease.

Keywords: chronic HCV infection, extrahepatic manifestations, porphyria cutanea tarda, mixed cryoglobulinemia, autoimmune thyroiditis, psoriasis, paraneoplastic diseases, hepatocellular carcinoma

For citation: Krivosheev AB, Khvan LA, Morozov DV, Krivosheeva IA, Spitsina SV, Dobracheva OA, Eremeeva SA, Levekina EE. Case of multiple systemic (extrahepatic) manifestations of chronic HCV infection (analysis of the literature and own observations). Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(11):1303–1309. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201935

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Кривошеев Александр Борисович** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского ФГБОУ ВО НГМУ. Тел.: +7(913)953-73-44; e-mail: krivosheev-ab@narod.ru; ORCID: 0000-0002-4845-8753

Хван Людмила Алексеевна – зав. отд-нием гастроэнтерологии ГБУЗ НСО ГКБ №1. ORCID: 0000-0002-7141-3385

Морозов Дмитрий Вильевич – канд. мед. наук, зав. отд-нием пат-анатомии ГБУЗ НСО ГКБ №1. ORCID: 0000-0003-1773-7140

Кривошеева Инга Анатольевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием эн-докринологии ГБУЗ НСО ГКБ №1. ORCID: 0000-0002-3575-4983

Спицина Светлана Викторовна – врач отд-ния функциональной ди-агностики ГБУЗ НСО НОККД. ORCID: 0000-0003-3006-8914

Добрачева Ольга Александровна – врач отд-ния гастроэнтероло-гии ГБУЗ НСО ГКБ №1. ORCID: 0000-0002-8667-7842

Еремеева Светлана Александровна – врач отд-ния гастроэнтероло-гии ГБУЗ НСО ГКБ №1. ORCID: 0000-0002-4573-5815

Левыкина Елена Евгеньевна – врач отд-ния гастроэнтерологии ГБУЗ НСО ГКБ №1. ORCID: 0000-0002-2029-0557

✉ **Alexandr B. Krivosheev.** E-mail: krivosheev-ab@narod.ru; ORCID: 0000-0002-4845-8753

Liudmila A. Khvan. ORCID: 0000-0002-7141-3385

Dmitry V. Morozov. ORCID: 0000-0003-1773-7140

Inga A. Krivosheeva. ORCID: 0000-0002-3575-4983

Svetlana V. Spitsina. ORCID: 0000-0003-3006-8914

Olga A. Dobracheva. ORCID: 0000-0002-8667-7842

Svetlana A. Eremeeva. ORCID: 0000-0002-4573-5815

Elena E. Levekina. ORCID: 0000-0002-2029-0557

Многообразие и тяжесть клинических проявлений, вариабельность течения и связанные с этим сложности ранней диагностики, а также серьезный прогноз при вирусных поражениях печени дают основание отнести эту патологию к числу актуальных и междисциплинарных медицинских проблем [1]. К характерным особенностям инфекции, вызванной вирусом гепатита С (HCV), относятся внепеченочные проявления болезни, которые выявляются у 40–70% больных [2].

Внепеченочные проявления в ряде случаев могут предшествовать клинической картине хронического гепатита, долгое время оставаясь его единственным признаком, и тем самым длительно маскируют истинную причину болезни, приводя к поздней диагностике вирусной патологии печени [2, 3].

Цель нашего сообщения – анализ внепеченочных проявлений у пациента с хронической HCV-инфекцией, которого наблюдали на протяжении 15 лет.

Больной Б., 1947 года рождения, наблюдается с 1998 г. Поводом для обращения явились боли и чувство тяжести в правом подреберье, слабость, похудение на 14 кг за последние 4 мес, ощущение переполнения в желудке после приема небольшого количества пищи, вздутие живота, отрыжка воздухом, изжога после еды.

Из анамнеза установлено, что пациент около 10 лет работал сварщиком, много лет контактирует с горюче-смазочными материалами. В 1968 г. в связи с огнестрельным ранением проводились гемотрансфузии. Алкоголь (крепкие напитки) употребляет до 5–6 раз в месяц.

При поступлении состояние удовлетворительное. Рост 190 см, масса тела 104 кг, индекс массы тела 28,8 кг/м². В легких дыхание жесткое, хрипов нет, частота дыхания 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, 60 уд/мин, артериальное давление (АД) 120/80 мм рт. ст. Периферических отеков нет. Живот мягкий, умеренно болезненный в эпигастральной области и правом подреберье, пальпируется плотно-эластичной консистенции печень. Нижний край закруглен, размеры по Курлову 10×9×6 см. Селезенка не увеличена.

При физикальном обследовании обращено внимание на изменение кожного покрова. В области шеи и верхней части груди кожа пигментирована, имеет бронзовый оттенок (рис. 1). На тыльной поверхности обеих кистей имеются множественные пигментированные пятна неправильной формы размером до 0,5 см, единичные эрозии, покрытые корками, и очаги атрофии (рис. 2). Со слов больного, возникшие изменения на коже, особенно повышенную ранимость на тыльной поверхности кистей в результате легких травматических повреждений, впервые заметил в начале июля 1998 г.

Результаты первого обследования в сентябре 1998 г. и последующих представлены в табл. 1. В общем анализе крови отмечен повышенный уровень гемоглобина. Биохимия: активность показателей цитолиза до 3–4,5 норм и высокий уровень показателей обмена железа. Вирусологическое обследование: суммарные антитела HCV (+), HCV-RНК (+), генотип 1b, поверхностный антиген вируса гепатита В (отрицательно).

Фиброгастроскопия (ФГС): катаральный эзофагит, недостаточность кардии, хронический гастродуоденит. Электрокардиография: синусовая брадикардия, частота сердечных сокращений (ЧСС) 55 уд/мин. Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости: размеры печени нормальные, эхоструктура повышена, контур ровный, очаговых изменений нет. Рентген грудной клетки: патологии не выявлено.



Рис. 1. Симптом зарева. В области шеи и верхней части груди кожа гиперемирована, имеет бронзовый оттенок.

Fig. 1. Symptoms of glow. In the neck and upper chest area, the skin is hyperemic, has a bronze shade.

Проведено исследование порфиринового обмена (см. табл. 1). Выявленные нарушения имели типичные для манифестной поздней кожной порфирии (ПКП) признаки, которые закономерно сопровождалась доминирующим повышением фракции уропорфирина (УП) в моче до 4082,9 нмоль/сут. Экскреция предшественников порфиринов (δ-аминолевулиновая кислота и порфобилиноген) при ПКП обычно нормальная, но может наблюдаться их повышение [4]. С учетом клинических и биохимических данных диагностированы манифестная форма ПКП, впервые выявленная, ассоциированная с хронической HCV-инфекцией, хронический гепатит С, умеренной активности, фаза репликации, хронический гастродуоденит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Больному назначено лечение Делагилом по схеме малых доз [4]. Курс завершен в мае 1999 г., симптомы фотосенсибилизации разрешились. Экскреция УП 176,4 нмоль/сут. Начат курс противовирусной терапии Реафероном по 3 МЕ 3 раза в неделю, который рекомендовался в то время. В связи с тяжелой пирогенной реакцией лечение прекращено через 2 мес.

Контрольное обследование в мае 2001 г. Симптомы фотосенсибилизации отсутствуют. Экскреторный профиль порфиринов (см. табл. 1) позволяет констатировать клинико-биохимическую ремиссию ПКП.

Биохимическое обследование (см. табл. 1): активность показателей цитолиза (аланинаминотрансфераза – АЛТ и аспартатаминотрансфераза – АСТ) 4–5 норм, что вновь поставило вопрос о противовирусной терапии. Учитывая от-

Таблица 1. Результаты лабораторных обследований больного Б. в динамике наблюдения (1998–2013 гг.)**Table 1. Results of laboratory examinations of patient B. in the dynamics of observation (1998–2013)**

Показатели	Норма (мужчины)	Дата обследования, г.				
		сентябрь 1998	май 2001	январь 2007	ноябрь 2011	декабрь 2013
Общий анализ крови:						
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,5–5,5	5,3	4,6	4,5	4,5	3,9*
Гемоглобин, г/л	132–164	173*	151	162	140	120*
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,0–9,0	4,7	4,7	3,9	4,8	4,4
СОЭ, мм/ч	0–20	17	10	10	18	18
Биохимия крови:						
АЛТ, мкмоль/л	0,16–0,40	1,89*	2,05*	1,02*	1,35*	1,46*
АСТ, мкмоль/л	0,16–0,35	1,11*	1,45*	0,98*	0,86*	1,45*
Билирубин, мкмоль/л:						
общий	8,6–20,5	19,8	16,7	17,8	25,2*	37,3*
прямой	0,86–4,3	0,5	2,1	2,4	4,5*	19,1*
γ-Глутамилтранспептидаза, г/л	1,6–55,0	80,0*	51,0	76*	126,6*	145,5*
Щелочная фосфатаза, г/л	30–120	108	118	99	86	280*
Общий белок, г/л	65–85	80,0	84,0	79,0	76,0	71,2
Альбумин, г/л	35–50	54,0	40,9	39,4	39,0	29*
Протромбиновый индекс, %	90–105	93,5	95,2	89,0*	86,2*	73,7*
Железо сыворотки крови, мкмоль/л	10,6–28,3	40,1*	36,5*	31,8*	35,8*	29,2*
Коэффициент насыщения трансферрина железом, %	До 23,1	64,7*	50,7*	84,1*	99,2*	–
Ферритин, мкмоль/л	227,3	456,6*	389,2*	–	448,1*	–
Глюкоза, ммоль/л	<5,6	4,1	5,3	4,6	4,7	5,1
Экскреторные порфирины, нмоль/сут:						
δ-Аминолевулиновая кислота	<76,3	618,0*	442,5*	900,3*	465,4*	–
Порфобилиноген	<44,2	16,9	19,1	15,0	48,04	–
УП	0–45	4082,9*	1549,0*	2697,9*	2668,6*	86,9*
Копропорфирин	12–133	567,9*	149,5*	301,2*	377,2*	39,5

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов; *показатели, имеющие отклонения от нормативных значений.

рицательный эффект терапии интерфероном $\alpha 2b$ в 1999 г., а также негативный настрой пациента, принято решение ее не проводить.

В марте 2006 г. пациент отметил появление высыпаний на передней и латеральных поверхностях обеих голеней в области голеностопных суставов. Предоставил фото (рис. 3). Высыпания красноватого цвета, имеют точечный характер, местами отмечается тенденция к их слиянию. Субъективно больного не беспокоили. Самостоятельно разрешились через 1,5–2,0 мес. Данный симптом расценен как проявление смешанной криоглобулинемии (СКГ).

Обследован в январе 2007 г. За прошедший период отмечено одно обострение ПКП в августе 2005 г. (находился в июле на южном курорте), где имели место эпизоды избыточной инсоляции и употребления алкоголя. Проведен курс терапии Деллагилом по схеме малых доз. Симптомы фотосенсибилизации разрешились в декабре 2005 г. При осмотре на коже голеней высыпаний нет. В правом под-реберье пальпируется печень, нижний край заострен. Выступает из-под реберной дуги на 2 см. Размеры по Курлову 14×10×8 см. Биохимия крови: активность показателей цитолиза до 2,5 норм, нарушения в обмене железа. Ухудшение

показателей порфиринового обмена. Имеют место симптомы фотосенсибилизации кожи.

При обследовании выявлены признаки формирования портальной гипертензии. УЗИ брюшной полости: печень гиперэхогенна, размеры увеличены (правая доля 14,5 см, левая доля 9,8 см), v. Porte 1,4 см (норма до 1,1 см), v. Lienalis 1,0 см (норма до 0,8 см). Селезенка 77 см² (норма до 48 см²). ФГС: катаральный эзофагит, эрозивный антральный гастрит, дуоденит.

Больному рекомендована терапия гепатопротекторами. Назначен адиметионин в дозе 800 мг/сут.

До ноября 2011 г. обострений ПКП не наблюдалось, сохраняются повышенные показатели порфиринового обмена (см. табл. 1). Пациент отмечает периодически повышенную травматизацию кожи на тыле кистей при механических воздействиях. Свежих эрозий нет, наблюдаются очаги гиперпигментации и рубцовые атрофические изменения кожи. Биохимия: сохраняется активность показателей цитолиза и нарушения в обмене железа, зарегистрирована гипербилирубинемия (см. табл. 1).

Обнаружена патология щитовидной железы. УЗИ щитовидной железы: в правой и левой долях зарегистрировано

два гипоехогенных образования размером 1,3×0,8×0,9 и 0,9×1,7×1,1 см. Гормоны щитовидной железы: тиреотропный гормон 5,9 мМЕ/мл (норма до 3,2 мМЕ/мл), свободный Т4 13,6 нмоль/л (норма до 24,5 нмоль/л), антитела к тиреоидной пероксидазе 238 МЕ/мл (норма 0–35 МЕ/мл). Заключение эндокринолога: узловая форма аутоиммунного тиреоидита, стадия гипотиреоза. Рекомендована заместительная терапия L-тироксином в дозе 100 мг/сут.

Проведено генотипирование по гену гемохроматоза HFE. Мутаций аллелей C282Y и H63D не обнаружено, что свидетельствовало о спорадической форме ПКП. УЗИ брюшной полости: диффузные изменения печени (цирроз печени), гепатоспленомегалия, признаки портальной гипертензии.

С учетом клинических данных и результатов обследования диагностирован цирроз печени (вирусно-этаноловый), компенсированный. Класс А по Чайлд–Пью.

Больной планово госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение 12 декабря 2013 г. Жалобы при поступлении на резкую слабость, головокружение, одышку, боли в эпигастрии и правом подреберье, похудение на 12 кг за последние 2 мес. Алкоголь употребляет 2–3 раза в месяц. Обострений ПКП не отмечено.

Физикальный осмотр. Состояние средней тяжести. Симптомов фотосенсибилизации кожи нет. На теле обнаружены псориазические бляшки, которые, со слов больного, появились 1–1,5 года назад. Масса тела 89,2 кг. Пальпируется шейный лимфатический узел справа, размером до 1,5 см, плотный, малоподвижный, умеренно болезненный. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, справа в нижнебазальных отделах ослаблено, диффузно выслушиваются сухие хрипы. Частота дыхания 24 в минуту. Тоны сердца приглушены, экстрасистолы до 3–4 в минуту. ЧСС 68 уд/мин, АД 150/90 мм рт. ст. Ткани голеней пастозные. Живот мягкий, не напряжен, болезненный в эпигастриальной области и правом подреберье, где определяется заостренный нижний край печени, выступает на 5 см из-под реберной дуги. Печень плотная, размеры по Курлову 16×10×10 см. Пальпируется селезенка. В брюшной полости определяется жидкость.

Результаты обследования (см. табл. 1): активность показателей цитолиза повысилась, увеличилась гипербилирубинемия, отмечено нарушение показателей гемостаза и снижение до субнормальных значений экскреторных фракций порфиринов.

Инструментальное обследование. ФГС: поверхностный гастродуоденит, эрозии антрального отдела, дуоденогастральный рефлюкс. Ирригоскопия. Хронический колит. ЭКГ. Миграция водителя ритма по предсердиям с ЧСС 50–75 уд/мин. Частые одиночные и парные желудочковые экстрасистолы.

УЗИ органов брюшной полости. Печень увеличена. В правой доле (сегмент VII–VIII) изоэхогенное полиморфное образование неоднородной структуры с неровными гипоехогенными контурами, размером 117×101×74 мм (рис. 4). Паракавально и парааортально лоцируются увеличенные лимфоузлы до 2,8 см. Компьютерная томография. Гепатоспленомегалия, признаки портальной гипертензии (диаметр v. Porta 17 мм, v. Lienalis 15 мм). В правой доле (SVII) обнаружено образование 1,3×1,4 см с нечеткими контурами. Асцит, малый гидроторакс справа. Выраженная лимфаденопатия чревных узлов с признаками деструкции.

Проведена биопсия шейного лимфатического узла. Протокол исследования: в лимфатическом узле разрастание клеток с гранулярной эозинофильной цитоплазмой,

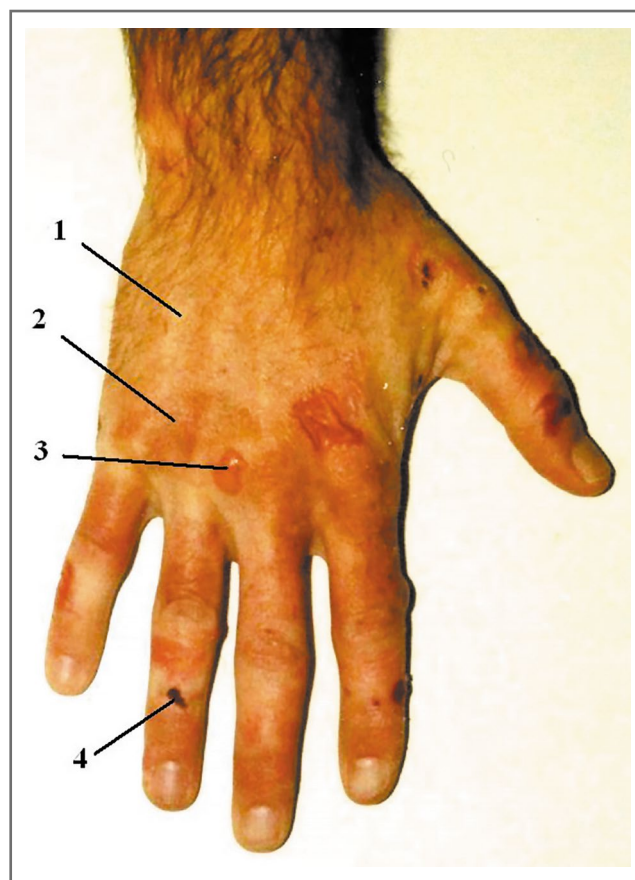


Рис. 2. Симптомы фотосенсибилизации: на коже тыльной поверхности правой кисти: 1 – очаги атрофии, 2 – пигментные пятна, 3 – пузырьки, 4 – эрозии.

Fig. 2. Symptoms of photosensitization: on the skin of the back surface of the right hand: 1 – pockets of atrophy, 2 – pigment spots, 3 – bubbles, 4 – erosion.



Рис. 3. СКГ. Криоглобулинемический васкулит.

Fig. 3. Mixed cryoglobulinemia. Cryoglobulin vasculitis.

организующееся в трабекулярные железистоподобные структуры с кистозной трансформацией в умеренно выраженном воспалительном окружении, с фокальными некрозами паренхимы, пролиферацией эндотелия синусов, сосудов, перифокальной реактивной гиперплазией лимфо-

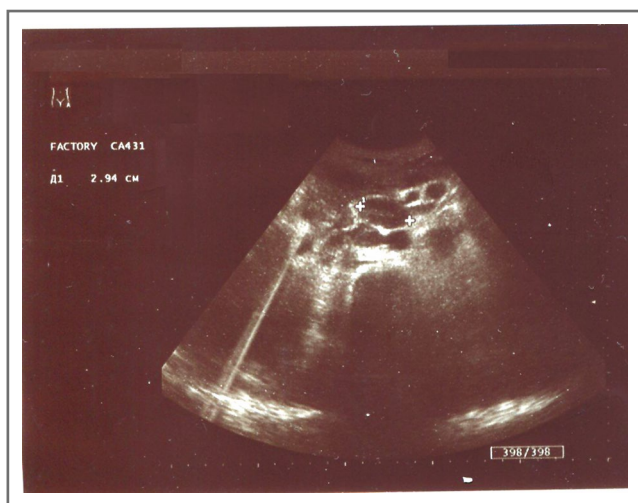


Рис. 4. Образование неоднородной структуры с неровными контурами в правой доле печени.

Fig. 4. Formation of a heterogeneous structure with uneven contours in the right lobe of the liver.

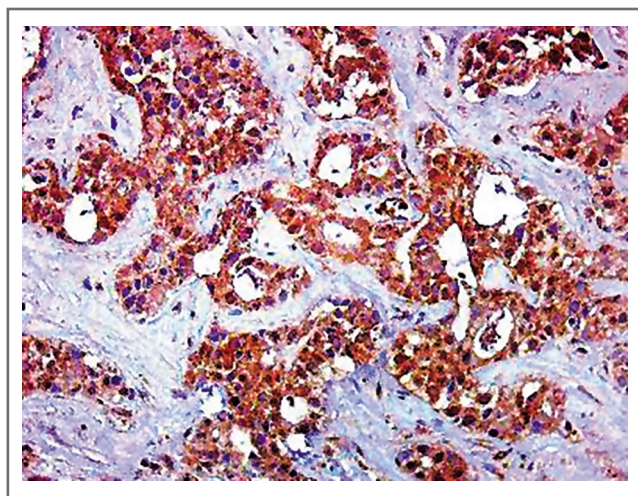


Рис. 5. Метастатическое поражение лимфатического узла. Метастаз гепатоцеллюлярного рака. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

Fig. 5. Metastatic lesion of lymph node. Metastasis of hepatocellular cancer. Coloration of hematoxylin and eosin. Enlargement 200.

идных элементов. Заключение патоморфолога: метастатическое поражение лимфатического узла, метастаз гепатоцеллюлярного рака (рис. 5).

Определен α -фетопротеин – 1068,45 МЕ/мл (норма до 10 МЕ/мл), высокий уровень которого интерпретирован как онкомаркер гепатоцеллюлярного рака.

Больной консультирован онкологом. Диагностирована гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) на фоне хронической HCV-инфекции. Показана симптоматическая терапия. Выписан 30.12.2013. Летальный исход через 4 мес. Вскрытие не проводилось.

Представленное нами 15-летнее наблюдение пациента позволяет обсудить ряд вопросов, касающихся хронической HCV-инфекции и ее внепеченочных проявлений. Достоверно доказана взаимосвязь хронической HCV-инфекции и таких внепеченочных проявлений, как СКГ, мембранопролиферативный гломерулонефрит, ПКП, ау-

тоиммунный тиреоидит [4]. Маркеры хронического вирусного гепатита С обнаруживаются в 21–94% наблюдений при манифестной ПКП. Как правило, данная форма порфирии выявляется при длительном течении хронической HCV-инфекции, обычно более 10 лет [4]. Вероятное инфицирование у пациента могло произойти при проведении гемотрансфузий. Патогенез таких нарушений порфиринового обмена изучен недостаточно. Предполагается, что HCV может быть одним из провоцирующих или запускающих факторов у предрасположенных больных, особенно при наличии других факторов, часто сочетающихся с нарушениями порфиринового обмена, в частности с хронической алкогольной интоксикацией и полиморфизмом гена гемохроматоза HFE [5]. Клинические симптомы при манифестации ПКП и нарушения порфиринового обмена имели типичные проявления, свойственные только для данной формы порфирии.

Следующей по хронологии возникновения из внепеченочных проявлений явилась СКГ. Ее клинические проявления в виде васкулита носили кратковременный характер и в дальнейшем не рецидивировали. СКГ является наиболее частым проявлением хронической HCV-инфекции, обнаруживается у 42–96% больных, особенно на фоне цирроза печени [6]. В отечественной литературе одно из первых сообщений о СКГ у больного ПКП принадлежит Г.А. Трофимову и соавт. [7].

Эндокринные внепеченочные проявления включают различные формы дисфункции щитовидной железы, выявляющиеся в 11–15% случаев хронической HCV-инфекции. В нашем случае диагностирован аутоиммунный тиреоидит на стадии гипотиреоза, что потребовало назначения заместительной терапии. Аутоиммунный тиреоидит относится к числу патологических состояний, при которых этиологическая роль хронической HCV-инфекции считается доказанной [2].

Таким образом, у наблюдаемого нами пациента верифицированы наиболее часто регистрируемые внепеченочные проявления, специфичные для хронической HCV-инфекции (ПКП, СКГ и аутоиммунный тиреоидит), что отмечают и другие авторы [2]. По нашему мнению, у части больных хроническим гепатитом С внепеченочные проявления могут сочетаться с другими внепеченочными поражениями, также обусловленными хронической HCV-инфекцией. Вместе с тем регистрация таких проявлений хронической HCV-инфекции возможна только при длительном наблюдении больных, так как они возникают не одновременно, а последовательно.

Неоднозначный вопрос представляет манифестация псориаза. Данный дерматоз рядом авторов рассматривается как возможное внепеченочное проявление хронической HCV-инфекции. Имеются единичные сообщения о сочетании ПКП, псориаза и хронического гепатита С [8]. Однако в нашем случае мы больше склонны рассматривать псориаз как паранеопластическое заболевание, так как он соответствует основным критериям данного процесса: во-первых, псориаз манифестировал у пациента в возрасте старше 60 лет, а во-вторых, возник за 1–1,5 года до манифестации ГЦК [9].

Прогрессирование хронического гепатита С в цирроз печени отмечается приблизительно у 20% больных [10]. По нашим данным, сочетание таких факторов риска, как этанол и HCV, следует оценивать крайне неблагоприятно, так как при таких условиях сроки формирования цирроза печени сокращаются до $3,7 \pm 0,8$ года, что достоверно ($p < 0,001$) меньше, чем при алкогольном циррозе печени ($8,9 \pm 1,1$ года) [11].

Хроническая HCV-инфекция и цирроз печени являются важными этиологическими факторами риска формирования ГЦК [12]. Риск развития ГЦК у пациентов с хроническим гепатитом С возрастает при злоупотреблении алкоголем, а формирование цирроза печени и манифестация ПКП многократно повышают вероятность ее возникновения [13]. При выявлении очагового образования в печени любых размеров для исключения формирования ГЦК показано определение уровня α -фетопротеина, который при наличии опухоли оказывается повышенным в 80% случаев. Если уровень α -фетопротеина превышает 1000 МЕ/мл, то вероятность диагноза ГЦК достаточно высока [14, 15]. Следует отметить, что большинство перечисленных факторов риска вероятного формирования ГЦК (хроническая HCV-инфекция, цирроз печени, манифестная ПКП, злоупотребление алкоголем) наблюдались у нашего пациента.

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

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

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

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

Список сокращений

АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ПКП – поздняя кожная порфирия
СКГ – смешанная криоглобулинемия

УЗИ – ультразвуковое исследование
УП – уropпорфирин
ФГС – фиброгастроскопия
ЧСС – частота сердечных сокращений
HCV – вирус гепатита С

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шифф Ю.Р., Сорелл М.Ф., Мэддрей У.С. Болезни печени по Шиффу. Вирусные гепатиты и холестатические заболевания. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010 [Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. Bolezni pecheni po Shiffu. Virusnye gepatity i kholestaticheskie zabolevaniia. Per. s angl. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian)].
2. Хронический вирусный гепатит. Под ред. В.В. Серова, З.Г. Апросиной. М.: Медицина, 2002 [Khronicheskii virusnyi gepatit. Pod red. VV Serova, ZG Aprosinoi. Moscow: Meditsina, 2002 (in Russian)].
3. Игнатова Т.М., Серов В.В., Мухин Н.А., и др. HCV-инфекция и смешанная криоглобулинемия. Клиническая медицина. 2005;83(6):37-43 [Ignatova TM, Serov VV, Mukhin NA, et al. HCV infection and mixed cryoglobulinemia. Clinical Medicine. 2005;83(6):37-43 (in Russian)].
4. Кривошеев Б.Н., Куимов А.Д., Кривошеев А.Б. Заболеваниях внутренних органов при манифестных и латентных нарушениях порфиринового обмена. М.: ИНФРА-М, 2018 [Krivosheev BN, Kuimov AD, Krivosheev AB. Zabolevaniia vnutrennikh organov pri manifestnykh i latentnykh narusheniia porfirinovogo obmena. Moscow: INFRA-M, 2018 (in Russian)].
5. Кривошеев А.Б., Максимов В.Н., Бойко К.Ю., и др. Молекулярно-генетические исследования при хронических диффузных заболеваниях печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;182(10):96-100 [Krivosheev AB, Maksimov VN, Boyko KYu, et al. Molecular genetic studies in chronic diffuse liver diseases. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020;182(10):96-100 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-182-10-96-100
6. Мальков П.Г., Данилова Н.В., Москвина Л.В. Внепеченочные осложнения хронического вирусного гепатита С (Обзор). Терапевтический архив. 2012;84(11):22-7 [Malkov PG, Danilova NV, Moskvina LV. Extrahepatic complications of chronic viral hepatitis C (Review). Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2012;84(11):22-7 (in Russian)].
7. Трофимов Г.А., Смирнов В.С., Конев А.В. Об осложнении поздней кожной порфирии геморрагическим капилляротоксикозом. Клиническая медицина. 1989;67(4):103-4 [Trofimov GA, Smirnov VS, Konev VA. About the complications of porphyria cutanea tarda hemorrhagic capillaroscope. Clinical Medicine. 1989;67(4):103-4 (in Russian)].
8. Коротаева И.А., Скляр Л.Ф., Симакова А.И., и др. Псориаз и поздняя кожная порфирия, ассоциированная с хроническим гепатитом С при ВИЧ-инфекции (клиническое наблюдение). Вестник дерматологии и венерологии. 2015;91(4):90-4 [Korotaeva IA, Sklyar LF, Simakova AI, et al. Psoriasis and late cutaneous porphyria associated with chronic hepatitis C in HIV infection (clinical observation). Journal of Dermatology and Venereology. 2015;91(4):90-4 (in Russian)]. DOI:10.25208/0042-4609-2015-91-4-90-94
9. Дедкова Е.М., Рабен А.С. Паранеопластические заболевания. М.: Медицина, 1977 [Dedkova EM, Raben AS. Paraneoplasticheskie zabolevaniia. Moscow: Meditsina, 1977 (in Russian)].
10. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. Терапевтический архив. 2014;86(4):108-16 [Maev IV, Abdurakhmanov DT, Andreev DN, Dicheva DT. Alcoholic liver disease: the current state of the problem. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2014;86(4):108-16 (in Russian)].
11. Кривошеев А.Б., Кондратова М.А., Кривошеева Т.А., и др. Состояние порфиринового обмена при циррозах печени. Терапевтический архив. 2013;85(1):48-55 [Krivosheev AB, Kondratova MA, Krivosheeva TA, et al. The state of porphyrin metabolism in cirrhosis of the liver. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2013;85(1):48-55 (in Russian)].
12. Павлов А.И., Хазанов А.И., Плюсин С.В., и др. Этиология предраковых заболеваний печени у больных с гепатоцеллюлярной карциномой и некоторое расширение группы риска. Российский

- журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008;18(6):51-6 [Pavlov AI, Khazanov AI, Plyusnin SV, et al. Etiology of precancerous liver diseases in patients with hepatocellular carcinoma and some expansion of the risk group. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology*. 2008;18(6):51-6 (in Russian)].
13. Wenzel TM, Graubard BI, Quraishi S, et al. Population-attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(8):1314-21. DOI:10.1038/ajg.2013.160
14. Тихонов И.Н., Павлов Ч.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Современные подходы к скринингу и ранней диагностике гепатоцеллюлярной карциномы. *Современная Онкология*. 2014;16(3):65-74 [Tikhonov IN, Pavlov ChS, Mayevskaya MV, Ivashkin VT. Modern approaches to screening and early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Modern Oncology*. 2014;16(3):65-74 (in Russian)].
15. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д., и др. Методические рекомендации для врачей первичного звена здравоохранения по раннему выявлению онкологических заболеваний органов пищеварения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(5):53-74 [Ivashkin VT, Maev IV, Kaprin AD, et al. Methodological recommendations for primary care physicians on early detection of cancer of the digestive system. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology*. 2019;29(5):53-74 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.05.2021



OMNIDOCTOR.RU

Описание случая неблагоприятного течения пастереллеза у пациента с циррозом печени. Клиническое наблюдение

В.А. Малов^{✉1}, В.Б. Полуэктова¹, А.П. Шакотко², О.А. Тишкевич³, В.В. Малеев⁴, Е.В. Волчкова¹,
О.А. Паевская¹, Е.А. Немилостива¹, Н.В. Малолетнева¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

В статье дается описание клинического случая неблагоприятного течения пастереллеза у пациента с циррозом печени. Рассматриваются возможные варианты клинического течения, клинико-эпидемиологические данные, на основании которых можно заподозрить пастереллез, современные рекомендации по антибактериальной терапии.

Ключевые слова: пастереллез, эпидемиология, клиническая картина, дифференциальная диагностика, диагностика, лечение

Для цитирования: Малов В.А., Полуэктова В.Б., Шакотко А.П., Тишкевич О.А., Малеев В.В., Волчкова Е.В., Паевская О.А., Немилостива Е.А., Малолетнева Н.В. Описание случая неблагоприятного течения пастереллеза у пациента с циррозом печени. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2022;94(11):1310–1314. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201939

© ООО «КОНСILIУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

CASE REPORT

Description of the case of adverse pasteurellosis in a cirrhosis patient. Case report

Valeri A. Malov^{✉1}, Viktoriia B. Poluektova¹, Aleksandr P. Shakotko², Oleg A. Tishkevich³, Viktor V. Maleyev⁴,
Elena V. Volchkova¹, Olga A. Paevskaja¹, Elena A. Nemilostiva¹, Natalya V. Maloletneva¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia;

³Infectious Clinical Hospital №2, Moscow, Russia;

⁴Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Abstract

The article describes a clinical case of an unfavorable course of pasteurellosis in a patient with liver cirrhosis. Possible variants of the clinical course, clinical and epidemiological data, on the basis of which pasteurellosis can be suspected, modern recommendations for antibiotic therapy are considered.

Keywords: pasteurellosis, epidemiology, clinical picture, differential diagnosis, diagnosis, treatment

For citation: Malov VA, Poluektova VB, Shakotko AP, Tishkevich OA, Maleyev VV, Volchkova EV, Paevskaja OA, Nemilostiva EA, Maloletneva NV. Description of the case of adverse pasteurellosis in a cirrhosis patient. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(11):1310–1314. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201939

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Малов Валерий Анатольевич** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. инфекционных болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Тел.: +7(495)365-15-77; e-mail: valmalov@list.ru;
ORCID: 0000-0002-6157-1654

Полуэктова Виктория Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-5053-0312

Шакотко Александр Петрович – зав. отд.-нием реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского»

Тишкевич Олег Александрович – врач-патологоанатом патологоанатомического отд.-ния ГБУЗ ИКБ №2. ORCID: 0000-0002-0789-7709

Малеев Виктор Васильевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., советник дир. по научной работе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». ORCID: 0000-0002-8508-4367

Волчкова Елена Васильевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-4581-4510

Паевская Ольга Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. инфекционных болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-4917-3992

[✉]**Valeri A. Malov.** E-mail: valmalov@list.ru;
ORCID: 0000-0002-6157-1654

Viktoriia B. Poluektova. ORCID: 0000-0002-5053-0312

Aleksandr P. Shakotko

Oleg A. Tishkevich. ORCID: 0000-0002-0789-7709

Viktor V. Maleyev. ORCID: 0000-0002-8508-4367

Elena V. Volchkova. ORCID: 0000-0003-4581-4510

Olga A. Paevskaja. ORCID: 0000-0003-4917-3992

Актуальность

Проблема пастереллеза человека активно изучается и обсуждается в мировой научной литературе [1, 2], тогда как в русскоязычном секторе данный вопрос остается мало освещенным, в силу чего врачи многих специальностей не имеют достаточной информации о клинико-эпидемиологических особенностях данного заболевания.

Представители рода *Pasteurella* являются универсальными микроорганизмами с диапазоном свойств от комменсалов и условно-патогенных бактерий, высеваемых из ротовой полости, носоглотки и верхних дыхательных путей широкого круга диких и домашних животных, до патогенных видов, вызывающих тяжелые заболевания у животных [2]. Одним из наиболее значимых патогенных видов рода *Pasteurella* считается *Pasteurella multocida* (PM), с которой связывают развитие инфекционных процессов в том числе и у людей, диапазон клинических проявлений которых варьирует от локальных инфекций мягких тканей до диссеминированных форм с развитием бактериемии, пневмонии, менингита, эндокардита, перитонита, абсцессов, остеомиелита, септического шока и др. [3–7].

В отечественной медицинской литературе нам не удалось найти оригинальных работ, описывающих клинические наблюдения за больными пастереллезом, что и побудило к написанию данной статьи.

Целью настоящей работы явилась актуализация проблемы пастереллезной инфекции у людей на примере описания клинического случая неблагоприятного течения заболевания у пациента с циррозом печени (ЦП).

Клиническое наблюдение

Больной Б., 50 лет, доставлен бригадой скорой медицинской помощи (СМП) в реанимационное отделение многопрофильного стационара в тяжелом состоянии с признаками острой дыхательной недостаточности.

Из анамнеза: болен в течение 4–5 дней, когда появились прогрессирующие симптомы интоксикации (фебрильная лихорадка, слабость, разбитость, отсутствие аппетита), одышка; 15.01 перестал вступать в контакт с соседями по квартире, что и послужило основанием вызова бригады СМП.

Эпиданамнез: проживает в коммунальной квартире, работает дворником, в квартире содержится большая собака, употребляет алкоголь.

Из перенесенных заболеваний – ЦП (класс В по Чайлд–Пью) алиментарного генеза, трофические язвы обеих голеней.

На момент госпитализации состояние нестабильное, крайне тяжелое. Температура 38,6°C. Кожные покровы бледные, дистальный акроцианоз, сыпи и гематом нет. В области крестца и бедер с обеих сторон имеются пролежни, выраженные отеки нижних конечностей с трофическими язвами и выраженным зловонным запахом.

В легких перкуторно притупление звука в нижних отделах, на фоне ослабленного дыхания слева выслушиваются мелкокалиберные хрипы. Частота дыхательных движений 20 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены, шумов нет, артериальное давление 110/53 мм рт. ст., частота

сердечных сокращений 129 уд/мин, центральное венозное давление 70 мм рт. ст., на электрокардиограмме ритм синусовый. В момент осмотра проводилась инотропная поддержка допаминем в дозе 13 мкг/кг в минуту. Язык сухой, чистый. Живот увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, умеренно вздут, безболезненный, перистальтика сохранена, симптомов раздражения брюшины нет. Печень +3 от края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Мочился достаточно, моча интенсивно желтого цвета. Неврологический статус: уровень сознания сопор, зрачки OS=OD, по центру, корнеальные рефлексы и фотореакция сохранены. Кашлевой рефлекс сохранен. Менингеальная и очаговая неврологическая симптоматика отсутствовала. Индекс NEWS 9 (терапевтический профиль), SOFA 18 (полиорганной недостаточности), Глазго (уровень сознания) 10 баллов. С учетом признаков дыхательной недостаточности принято решение о переводе больного на искусственную вентиляцию легких; 21.01 на фоне нарастания клинических симптомов сердечно-легочной недостаточности произведена трахеостомия.

Результаты лабораторных исследований в динамике заболевания соответствовали характеру органопатологии и тяжести состояния.

Обследование. Компьютерная томография головного мозга: признаки дисциркуляторной энцефалопатии. **Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки** при поступлении: двусторонняя нижнедолевая пневмония, неоднородное содержимое в просвете левого главного бронха с распространением в долевые бронхи. **Эхокардиография:** дилатация правых отделов и легочная гипертензия 1-й степени. **Ультразвуковая доплерография сосудов вен нижних конечностей:** изменений реологии крови вен нижних конечностей не обнаружено, хроническая венозная недостаточность. **Ультразвуковое исследование брюшной полости:** гепатоспленомегалия, неспецифические изменения печени, поджелудочной железы, расширение печеночных вен.

На основании анализа динамики рентгенологических исследований органов грудной клетки от 15.01 и 20.01 картина соответствует нарушениям гемодинамики в малом круге кровообращения с преобладанием венозного застоя, очаговых изменений не выявлено. От 22.01 – инфильтративные изменения справа; 23.01 при выполнении диагностической видеобронхоскопии подтверждено наличие двустороннего бронхита 2–3-й степени интенсивности воспалительного процесса. При бактериологическом исследовании бронхоальвеолярного лаважа выделена PM.

С момента поступления больного в отделение реанимации и интенсивной терапии проводилась комплексная терапия, направленная на коррекцию гипоксии, гемодинамических расстройств, коагулопатии, белково-энергетической недостаточности, профилактику тромбоэмболических осложнений. Антибактериальная терапия направлена на лечение внебольничной пневмонии.

Несмотря на проводимую терапию, состояние пациента оставалось крайне тяжелым. Прогрессировали дыхательная

Немилюнова Елена Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-9164-5837

Малолютева Наталья Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-0430-731X

Elena A. Nemilostiva. ORCID: 0000-0002-9164-5837

Natalya V. Maloletneva. ORCID: 0000-0003-0430-731X

и сердечно-сосудистая недостаточность на фоне эндогенной интоксикации, что привело к развитию синдрома полиорганной недостаточности: церебральной, дыхательной, почечной и печеночной недостаточности, и 25.01 констатируется биологическая смерть пациента.

Таким образом, причиной летального исхода явилось развитие отека головного мозга и легких на фоне синдрома портальной гипертензии и сформировавшейся печеночно-клеточной недостаточности. Начало заболевания протекало как внебольничная пневмония и декомпенсация сопутствующей патологии с признаками белково-энергетической недостаточности. Выделение *PM* следует рассматривать как причину двусторонней пневмонии с последующим развитием септического шока и летального исхода.

Учитывая недостаточную изученность патоморфологии при пастереллезах, приводим краткое резюме: результаты патологоанатомического исследования выявили наличие фибринозно-гнойной пневмонии смешанной этиологии, осложненной развитием фибринозного плеврита, перикардита и миокардита (прижизненно в лаваже выделена *PM* от 23.01, аутопсийный бактериологический анализ от 31.01: *Enterobacter aerogenes* и *Proteus mirabilis*, гистобактериоскопически при окраске по Граму–Вейгерту и Романовскому–Гимзе обнаружены грамотрицательные палочки и полиморфная кокково-бациллярная флора). Поражение легких имело двусторонний характер: слева тотальное долевое, справа сублобарное. Кроме того, обнаружен мелкоузловой ЦП, хронический индуративный панкреатит. Обнаруженные легочные и внелегочные осложнения имели решающее значение в танатогенезе и явились непосредственной причиной смерти. Результаты аутопсийного исследования свидетельствуют о сочетанном микробном поражении.

Краткий обзор литературы и обсуждение клинического наблюдения

Исследования последних десятилетий демонстрируют возрастающее значение *PM* в патологии человека [6–8].

Считается, что самый высокий показатель носительства *PM* в ротоглотке имеют кошки и собаки (70–90 и 20–50% соответственно) [9]. Инфицирование людей происходит вследствие укусов или ослюнения поврежденных кожных покровов и/или слизистых оболочек, в том числе при зализывании ран [3, 10]. В то же самое время в литературе имеются наблюдения, когда развитие ИПМ происходило даже при отсутствии очевидного контакта с животными [11], что, на наш взгляд, вероятнее всего связано с неполным учетом всех эпидемиологических факторов. Передача возбудителя от человека к человеку не рассматривается как потенциально возможный путь инфицирования. D. Kannangara и соавт. [10] на основе проведенного анализа литературных данных по путям заражения людей при отсутствии прямого контакта с животными отмечают, что инфицирование может происходить весьма необычными способами. В частности, важное значение имеют трофические язвы и другие открытые раны, на которые может попасть слюна животных, оставленная на полу или вещах, наличие на носках шерсти и перхоти животных, употребление в пищу продуктов, объединенных животными, вдыхание домашней пыли, содержащей *PM*. Авторы отмечают, что отсутствие прямого травматического контакта с животными чаще отмечается у лиц пожилого возраста, что обусловлено наличием у них сопутствующих заболеваний, существенно снижающих резистентность организма.

Описываемый нами пациент имел длительный контакт с собакой, которую он содержал в квартире. Со слов брата пациента, собака неоднократно кусала его, однако на момент

госпитализации следов укусов и царапин на теле не определялось. Инфицирование могло произойти путем зализывания собакой трофических язв на нижних конечностях.

Количество случаев развития ИПМ несоизмеримо мало по сравнению с числом людей, содержащих в домашних условиях кошек и собак. Поскольку *PM* – условно-патогенный возбудитель, обязательным условием развития ИПМ должны быть факторы риска. К числу таких состояний относятся онкологические заболевания, ВИЧ-инфекция, риску подвержены пациенты после химио- и лучевой терапии, лица с ЦП, хроническими заболеваниями почек, сахарным диабетом, гематологическими заболеваниями, трансплантацией органов, спленэктомией и др. [3, 12].

Попытки систематизации особенностей клинического течения ИПМ в зависимости от механизма инфицирования и наличия коморбидных заболеваний предпринимались неоднократно [1, 5, 13]. В проведенном ретроспективном анализе 44 случаев ИПМ [1] авторами получены на первый взгляд парадоксальные данные. В частности, бактериемия достоверно чаще развивалась у пациентов при отсутствии указаний на укусы животных. Так, из 8 пациентов, которые госпитализированы в отделение интенсивной терапии, у 7 развитие заболевания не связано с укусами животных и из документированных 4 летальных случаев ни у одного пациента не отмечено указаний на укусы.

Многие авторы отмечают [3, 14], что пациенты с ИПМ, у которых развитие заболевания не связано с укусами животных, как правило, имеют тяжелые сопутствующие заболевания, у них чаще развивается бактериемия, они чаще поступают в отделение интенсивной терапии и у них отмечаются более высокие показатели летальности. Бактериемия при ИПМ верифицируется в 40–63% случаях. Так, в приведенном выше ретроспективном анализе [1] все 4 пациента с летальным исходом ИПМ имели либо ЦП, либо злокачественные новообразования. И наоборот, инфекционный процесс, связанный с укусами животных у иммунокомпетентных лиц, обычно ограничивается поражением мягких тканей.

В типичных случаях пастереллез развивается очень быстро и динамично. Инкубационный период обычно составляет от нескольких часов до одних суток. Многие отмечают, что пролонгация инкубационного периода свыше 24 ч требует исключения стрептококкового или стафилококкового генеза заболевания. Особенно отчетливо короткий инкубационный период прослеживается при наличии укусов.

Заболевание начинается остро с развития эритемы в месте входных ворот, отека, боли, регионарного лимфаденита, подъема температуры до высоких цифр [8], и уже в течение 24–48 ч с момента заболевания формируется серозно-геморрагический или гнойный характер воспаления. Данный вариант течения заболевания в полной мере соответствует клинической картине рожистого воспаления [4]. Таким образом, развертывание клинической картины целлюлита обычно происходит в течение 1–2 дней. В отдельных случаях может развиваться некротический фасциит, проявляющийся быстрым прогрессированием процесса, выраженным болевым синдромом с непропорционально ограниченными локальными проявлениями [15]. Могут развиваться остеомиелит и септический артрит с локализацией процесса дистальнее входных ворот инфекции. В тяжелых случаях пастереллеза местный воспалительный процесс быстро прогрессирует до бактериемии с формированием диссеминированных форм, таких как пневмония, эндокардит, менингит и другие с показателем летальности 25–30% [6–8]. У описываемого нами пациента диссеминация возбудителя произошла на ранних этапах

инфицирования, о чем свидетельствуют динамика и характер клинических проявлений заболевания и патоморфологические находки.

Пневмония считается самым распространенным вариантом, хотя могут развиваться трахеобронхит, эмпиема, абсцессы легких [1]. При этом клинические признаки поражения органов дыхания фактически неотличимы от поражений, обусловленных другими патогенами. Как показывают клинические наблюдения [1, 3, 13], независимо от локализации диссеминированных форм ИПМ, характера органопатологии инфекционный процесс не отличается специфичностью и характеризуется неспецифической клинической картиной.

Таким образом, только на основании клинической картины фактически невозможно заподозрить пастереллез. Только тщательно собранный эпидемиологический анамнез, указывающий на контакт с домашними животными, а также наличие у пациента определенных факторов риска, свидетельствующих о наличии у него иммунокомпрометированности, с определенной степенью вероятности может свидетельствовать об ИПМ.

В структуре факторов риска развития диссеминированных форм ИПМ и летального исхода заболевания наиболее часто указывают ЦП [12], что объясняется исключительной ролью печени в обеспечении защитных реакций организма [16]. Кроме этого, у больных с ЦП выявляются нарушения со стороны врожденного, так и адаптивного иммунитета, что в литературе обозначается как «цирроз-ассоциированная иммунная дисфункция» [17].

И все же, несмотря на то, что большинство исследователей отмечают важную роль тяжелых коморбидных состояний в развитии диссеминированных форм ИПМ, в литературе имеются наблюдения развития инфекционного процесса, вызванного *PM* без тяжелой сопутствующей патологии [18].

Основным методом этиологической верификации диагноза при ИПМ является бактериологическое исследование, тогда как другие методы, в том числе молекулярно-генетические, несмотря на преимущества, пока остаются недоступными для клинического применения. Учитывая ограничения в использовании диагностических средств в клинической практике, особое внимание следует обращать на эпидемиологические данные, в частности на контакт (травматичный или нет) с домашними питомцами. *PM* является наиболее распространенным патогеном, выделяемым в результате укусов или царапин животных.

Как показывают многочисленные клинические наблюдения, пенициллины являются наиболее оптимальными этиотропными препаратами в лечении любых форм ИПМ. Наиболее высокую активность *in vitro* проявляют пенициллин, ампициллин, амоксициллин и амоксициллин + клавулановая кислота, тогда как оксациллин, нафциллин, диклоксациллин и флоксациллин оказались не столь активными и не рекомендуются к применению при верификации диагноза пастереллеза. Цефалоспорины *in vitro* также проявляют активность по отношению к *PM*, причем более активны препараты поздних поколений. В частности, цефтриаксон и цефоперазон демонстрируют прекрасную активность *in vitro*. Кроме этого, этиотропная терапия ИПМ может включать комбинации других препаратов с известной антипастереллезной активностью, особенно в случаях непереносимости пенициллинов. Это могут быть, например, доксициклин, триметоприм/сульфаметоксазол, ципрофлоксацин, левофлоксацин, метронидазол, клиндамицин. И все же оптимально схемы используемых антибактериальных препаратов должны ориентироваться на чувствительность выделенной культуры.

В рассматриваемом нами клиническом случае пациенту изначально назначен амоксициллин с клавулановой кислотой в достаточной терапевтической дозе, однако он не отреагировал на проводимую терапию. Неблагоприятный исход заболевания мог быть обусловлен несколькими факторами. Во-первых, пациент госпитализирован в поздние сроки заболевания, когда его состояние уже оценивалось как критическое. Наличие у него таких фоновых заболеваний, как ЦП, хроническая венозная недостаточность, ожирение 2-й степени, хроническая болезнь почек 3-й степени, уже делали прогноз заболевания неблагоприятным. Во-вторых, несмотря на известную высокую чувствительность *PM* к пенициллинам, известны редкие случаи, когда от животных и даже пациентов выделяли пастереллы, резистентные к пенициллинам [19]. В-третьих, инфекции, связанные с домашними питомцами, нередко имеют полимикробный генез, что требует проведения комбинированной антимикробной терапии.

Заключение

Несмотря на то, что домашние питомцы в целом безопасны и играют позитивную роль в сохранении психосоматического состояния людей, их значение в распространении зоонозных инфекций широко исследуется и обсуждается [20].

Проблема ИПМ мало освещена в отечественной специальной литературе, а потому для многих клиницистов является новой и в определенной степени неизвестной зоонозной инфекцией. Важнейшим фактором риска развития ИПМ является наличие у пациента тяжелой сопутствующей патологии, сопровождаемой иммунокомпрометированным статусом. В структуре диссеминированных форм ИПМ поражение органов дыхания занимает одно из ведущих мест, однако при этом их клиническое течение не имеет каких-либо характерных и специфических признаков.

На примере рассматриваемого нами клинического случая мы демонстрируем важность эпидемиологического анамнеза, указывающего на наличие прямого контакта с домашними животными (прежде всего собаки и кошки). При этом степень травматичности контакта с животным не имеет принципиального значения, поскольку инфицирование может произойти при зализывании животными ран. Анализ литературных данных позволяет даже отметить следующую закономерность: чем более тяжелые сопутствующие заболевания имеются у пациента, тем более вероятным становится его инфицирование *PM* посредством нетравматического контакта с домашними животными. Эпидемиологические данные также могут иметь решающее значение в выборе эмпирической антибактериальной терапии пациентов с диссеминированными формами ИПМ, получающих специализированную медицинскую помощь в условиях реанимационных отделений и палат интенсивной терапии.

Таким образом, клиницисты всех специальностей должны поддерживать высокий уровень настороженности в отношении инфекции, обусловленной *PM*, особенно у лихорадящих пациентов при установлении у них тесного контакта с домашними животными, даже в случаях их полной иммунокомпетентности.

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

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

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

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на анализ и публикацию медицинских данных.

Consent for publication. The authors obtained written consent from the patient's legal representatives to analyze and publish medical data.

Список сокращений

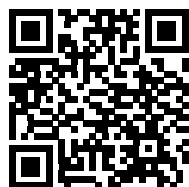
ЦП – цирроз печени

РМ – *Pasteurella multocida*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Giordano A, Dincman T, Clyburn BE, et al. Clinical Features and Outcomes of *Pasteurella multocida* Infection. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(36):e1285. DOI:10.1097/MD.0000000000001285
- Hurtado R, Maturrano L, Azevedo V, Aburjaile F. Pathogenomics insights for understanding *Pasteurella multocida* adaptation. *Int J Med Microbiol*. 2020;310(4):151417. DOI:10.1016/j.ijmm.2020.151417
- Boadu C, Hernandez A, Zeidan B Jr, et al. *Pasteurella multocida* Bacteremia in an Immunocompromised Patient After Multiple Cat Scratches. *Cureus*. 2021;13(1):e12938. DOI:10.7759/cureus.12938
- Bradarić N, Milas I, Luksić B, et al. Erysipelas-like cellulitis with *Pasteurella multocida* bacteremia after a cat bite. *Croat Med J*. 2000;41(4):446-9.
- Christenson ES, Ahmed HM, Durand CM. *Pasteurella multocida* infection in solid organ transplantation. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(2):235-40. DOI:10.1016/S1473-3099(14)70895-3
- Mu H, Yang M, Zhang Y, et al. Pet-related *Pasteurella multocida* induced peritonitis in peritoneal dialysis: a case report and review of the literatures. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):102. DOI:10.1186/s12882-020-01765-1
- Porter RS, Hay CM. *Pasteurella* Endocarditis: A Case Report and Statistical Analysis of the Literature. *Case Rep Infect Dis*. 2020;3:1-10. DOI:10.1155/2020/8890211
- Wilson BA, Ho M. *Pasteurella multocida*: from zoonosis to cellular microbiology. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(3):631-55. DOI:10.1128/CMR.00024-13
- Arons MS, Fernando L, Polayes IM. *Pasteurella multocida* – the major cause of hand infections following domestic animal bites. *J Hand Surg Am*. 1982;7(1):47-52. DOI:10.1016/s0363-5023(82)80013-0
- Kannangara DW, Pandya D, Patel P. *Pasteurella multocida* Infections with Unusual Modes of Transmission from Animals to Humans: A Study of 79 Cases with 34 Nonbite Transmissions. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2020;20(9):637-51. DOI:10.1089/vbz.2019.2558
- Fayyaz B. "Non-zoonotic" *Pasteurella multocida* infection in an immunocompromised patient. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2018;8(6):370-2. DOI:10.1080/20009666.2018.1548845
- Tamaskar I, Ravakhah K. Spontaneous bacterial peritonitis with *Pasteurella multocida* in cirrhosis: case report and review of literature. *South Med J*. 2004;97(11):1113-5. DOI:10.1097/01.SMJ.0000144616.66917.8A
- Ebright J, Frey AB, Fairfax MR. *Pasteurella multocida* infections and bacteremia: a twenty-year experience at an urban medical center. *Infect Dis Clin Pract*. 2009;17(2):102-4. DOI:10.1097/IPC.0b013e318195e1ab
- Adler AC, Cestero C, Brown RB. Septic shock from *Pasteurella multocida* following a cat bite: case report and review of literature. *Conn Med*. 2011;75(10):603-5.
- Hamamoto Y, Soejima Y, Ogasawara M, et al. Necrotizing fasciitis due to *Pasteurella multocida* infection. *Dermatology*. 1995;190(2):145-9. DOI:10.1159/000246665
- Piano S, Brocca A, Maresio S, Angeli P. Infections complicating cirrhosis. *Liver Int*. 2018;38 Suppl. 1:126-33. DOI:10.1111/liv.13645
- Ekpanyapong S, Reddy KR. Infections in Cirrhosis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019;17(2):254-70. DOI:10.1007/s11938-019-00229-2
- Pak S, Valencia D, Decker J, et al. *Pasteurella multocida* pneumonia in an immunocompetent patient: Case report and systematic review of literature. *Lung India*. 2018;35(3):237-40. DOI:10.4103/lungindia.lungindia_482_1
- Wei A, Dhaduk N, Taha B. Wrist abscess due to drug-resistant *Pasteurella multocida*. *IDCases*. 2021;26:e01277. DOI:10.1016/j.idcr.2021.e01277
- Малов В.А., Малеев В.В. Домашние животные в современном обществе: скрытые угрозы. *Терапевтический архив*. 2018;90(11):105-11 [Malov VA, Maleyev VV. Pets in modern society: hidden threats. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(11):105-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh20189011105-111

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.05.2022



OMNIDOCTOR.RU

Клинические случаи осложненного дивертикулита на фоне тяжелого течения COVID-19

Н.Ю. Пшеничная¹, Ж.Б. Понежева¹, А.Р. Маржохова^{✉2}, З.Ф. Хараева², Л.Э. Балагова², М.Ю. Маржохова², И.В. Шестакова³

¹ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», Нальчик, Россия;

³ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Представлено два клинических случая перфорации ранее не диагностированного дивертикула толстого кишечника у больных с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, лечившихся в Госпитале особо опасных инфекций №1 г. Нальчика. Оба больных пожилого возраста, повышенной массы тела, имели массу хронических сопутствующих заболеваний. Больные получали гормональную терапию и таргетированы: первая больная дважды (тоцилизумаб в первые сутки госпитализации и олокизумаб на 7-е сутки стационарного лечения). Второй больной на 3-й день пребывания в стационаре получил левелимаб. Через короткое время у обоих больных появились острые боли в животе, больные переведены в хирургическое отделение и прооперированы. В ходе операции у обоих больных обнаружена ранее не диагностированная дивертикулярная болезнь, осложнившаяся на фоне иммуносупрессии перфорацией дивертикула и перитонитом. Оба больных погибли. При применении таргетной терапии для больных COVID-19 необходимо учитывать, что у них могут быть ранее не диагностированные хронические заболевания, которые могут явиться причиной смертельных осложнений на фоне иммуносупрессии.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, таргетная терапия, дивертикулярная болезнь

Для цитирования: Пшеничная Н.Ю., Понежева Ж.Б., Маржохова А.Р., Хараева З.Ф., Балагова Л.Э., Маржохова М.Ю., Шестакова И.В. Клинические случаи осложненного дивертикулита на фоне тяжелого течения COVID-19. Терапевтический архив. 2022;94(11):1315–1319. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201933

© ООО «КОНСУЛЬТИРУЕМ МЕДИКУМ», 2022 г.

CASE REPORT

Clinical cases of complicated diverticulitis against the background of severe course COVID-19. Case report

Natalia Yu. Pshenichnaya¹, Zhanna B. Ponezheva¹, Asiyat R. Marzhokhova^{✉2}, Zaira F. Kharaeva², Liana E. Balagova², Madina Yu. Marzhokhova², Irina V. Shestakova³

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

²Berbekov Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia;

³Infectious Clinical Hospital №2, Moscow, Russia

Abstract

Two clinical cases of perforation of a previously undiagnosed colon diverticulum in patients with coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus treated at the Hospital №1 of Nalchik. Both patients were elderly, overweight, had a lot of chronic concomitant diseases. Patients received hormone therapy and were targeted: the first patient twice (tocilizumab on the first day of hospitalization and olokizumab on the 7th day of inpatient treatment). The second patient received levilimab on the 3rd day of his stay in the hospital. A short time after targeting, both patients developed acute diffuse abdominal pain, the patients were transferred to the surgical department and operated on. During the operation, both patients were found to have previously undiagnosed diverticular disease, complicated by diverticular perforation and peritonitis on the background of immunosuppression. Both patients died. Thus, when using targeted therapy for patients with COVID-19, it is necessary to take into account that they may have previously undiagnosed chronic diseases that can cause fatal complications against the background of immunosuppression.

Keywords: coronavirus infection, targeted therapy, diverticular bowel disease

For citation: Pshenichnaya NYu, Ponezheva ZhB, Marzhokhova AR, Kharaeva ZF, Balagova LE, Marzhokhova MYu, Shestakova IV. Clinical cases of complicated diverticulitis against the background of severe course COVID-19. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(11):1315–1319. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201933

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Маржохова Асият Руслановна** – канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО «КБГУ им. Х.М. Бербекова». E-mail: asya_marzhoh@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4207-5919

Пшеничная Наталья Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней, зам. дир. по клинико-аналитической работе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». ORCID: 0000-0003-2570-711X

Понежева Жанна Бетовна – д-р мед. наук, проф., зав. клин. отд. инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». ORCID: 0000-0002-6539-4878

Хараева Заира Феликсовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «КБГУ им. Х.М. Бербекова». ORCID: 0000-0003-2302-2491

✉ **Asiyat R. Marzhokhova.** E-mail: asya_marzhoh@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4207-5919

Natalia Yu. Pshenichnaya. ORCID: 0000-0003-2570-711X

Zhanna B. Ponezheva. ORCID: 0000-0002-6539-4878

Zaira F. Kharaeva. ORCID: 0000-0003-2302-2491

Введение

Экстренная хирургическая помощь в условиях инфекционного стационара – актуальная проблема во время пандемии COVID-19 [1], так как нередко осложнениями коронавирусной инфекции являются состояния, требующие неотложного хирургического вмешательства. При этом не исключено наличие у пациентов недиагностированных сопутствующих хронических хирургических заболеваний и их осложнений, утяжеляющих течение коронавирусной инфекции.

Таким заболеванием может оказаться дивертикулит кишечника [2].

Когда дивертикулы начинают воспаляться, речь уже идет о дивертикулярной болезни кишки. Она развивается у 20% людей с дивертикулезом. У 75% из них возникает острый дивертикулит, который сопровождается болью в левой нижней части живота и повышением температуры, а у 25% развиваются осложнения, такие как перфорация дивертикула, абсцесс брюшной полости, перитонит, внутренние и наружные свищи или кровотечение из дивертикула [3].

Ф.А. Бабаев и соавт. наблюдали осложнение дивертикулита толстой кишки на фоне COVID-19 в виде перфорации у 0,5% пациентов. Всем пациентам выполнена резекция участка толстой кишки с выведением стом [4].

Нередко толчком к развитию воспалительных процессов в организме больных COVID-19, в том числе дивертикулитов, является назначение иммуносупрессивной, в том числе таргетной, терапии.

В патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома вследствие инфекции COVID-19 основную роль играет избыточный ответ иммунной системы со стремительно развивающимся фатальным цитокиновым штормом; у больных с длительной лихорадкой и прогрессирующим поражением легких с признаками дыхательной недостаточности (ДН), уровнем С-реактивного белка (СРБ) более 70 мг/л, повышением уровня интерлейкина (ИЛ)-6 рекомендовано использование высоких доз стероидов или применение таргетной терапии – моноклональных антител, являющихся ИЛ-6, или рецепторов ИЛ-6, таких как тоцилизумаб, сарилумаб, олокизумаб, левилимаб [5].

Вероятная эффективность тоцилизумаба для лечения осложнений у пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19 связана с тем, что моноклональные антитела, нацеленные на сигнальные пути ИЛ-6, могут потенциально сдерживать цитокиновый шторм [6].

Согласно публикациям при применении тоцилизумаба регистрировались следующие серьезные инфекционные заболевания: пневмония, флегмона, инфекции, вызванные *Herpes zoster*, гастроэнтерит, дивертикулит, сепсис, бактериальный артрит, некоторые из них привели к фатальному исходу, что авторы связывали с иммуносупрессивным действием этого препарата [7].

В связи с этим активно обсуждаются вопросы о необходимости и возможности приостановки иммуносупрессивной терапии и биологической терапии у пациентов с обострением хронической патологии различных органов,

необходимости мер индивидуальной защиты и возможности профилактики инфекции у пациентов данной категории [8].

Приведем несколько клинических наблюдений перфорации дивертикула толстой кишки на фоне иммуносупрессивной терапии у больных с тяжелым течением COVID-19.

Клиническое наблюдение 1: больная Ж. 83 лет находилась в Госпитале особо опасных инфекций №1 г. Нальчика с 09.11.2021 по 17.10.2021 (8 койко-дней), а затем переведена в хирургическое отделение с диагнозом:

Основной: коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован, U07.1.), тяжелой степени.

Осложнения: внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония; поражение 18%; ДН 2-й степени (J18.8); гематома правой верхней конечности. Острый мезентериальный тромбоз? Перфорация полого органа?

Сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца; постинфарктный кардиосклероз (27.12.2020); стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; артериальная гипертензия 3-й степени, риск 4; нарушения ритма и проводимости сердца: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий; дегенеративный порок аортального клапана с формированием стеноза; атеросклероз артерий нижних конечностей – стеноз; гипохромная анемия; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.

Поступила с жалобами на повышение температуры тела, выраженную общую слабость, анксиозность с положительным результатом метода полимеразной цепной реакции SARS-CoV-2.

Из анамнеза заболевания: больная 8 дней лечилась амбулаторно, получала фавипиравир по схеме (6 дней), апиксабан (5 мг в день) и жаропонижающие средства. Несмотря на проводимую терапию, состояние ухудшалось. При поступлении на 9-й день болезни на компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) выявлены множественные инфильтративные изменения в обоих легких по типу «матового стекла», 18% поражения.

Из анамнеза жизни: больная перенесла холецистэктомию в 2011 г. и пластику белой линии живота (09.2021) в связи с грыжей указанной локализации.

При осмотре: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные, акроцианоз губ. Рост – 152 см. Масса тела – 90 кг. В легких ослабленное дыхание над всеми точками аускультации, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные, артериальное давление – 125/74 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 68 уд/мин. SpO₂ 94%. Живот безболезненный.

В отделении больной проводилась следующая терапия: оксигенотерапия, продолжила прием фавипиравира 0,3 подкожно 2 раза в сутки, ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут, стероиды (преднизолон 60 мг/сут 10.11.2021, дексаметазон 16 мг/сут внутривенно капельно с 10.11.2021 по 12.11.2021, дексаметазон 12 мг/сут с 13.11.2021 по 17.11.2021), спиронолактон 50 мг, амброксола гидрохлорид 30 мг, омепразол 20 мг 2 раза в день, бисопролола фумарат 2,5 мг, аторвастатин – 1 таблетка 1 раз в сутки, нифедипин

Балагова Лиана Эдиковна – аспирант каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО «КБГУ им. Х.М. Бербекова». ORCID: 0000-0002-2792-4268

Маржохова Мадина Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО «КБГУ им. Х.М. Бербекова». ORCID: 0000-0002-5677-5249

Шестакова Ирина Викторовна – д-р мед. наук, проф., врач-инфекционист ГБУЗ ИКБ №2. ORCID: 0000-0002-8516-9088

Liana E. Balagova. ORCID: 0000-0002-2792-4268

Madina Yu. Marzhokhova. ORCID: 0000-0002-5677-5249

Irina V. Shestakova. ORCID: 0000-0002-8516-9088



Рис. 1. Рентгенограмма ОГК больной Ж. от 11.11.2021.

Fig. 1. Radiograph of chest organs patient Zh. from 11.11.2021.

10 мг, промазин 1/2 таблетки на ночь, глюкозо-солевые растворы в объеме 300–500 мл, симптоматическая терапия.

Больная в отделении обследована. В общем анализе крови – лейкопения ($2,73 \times 10^9/\text{л}$), анемия (86 г/л), тромбоцитопения ($128 \times 10^9/\text{л}$), ускоренная скорость оседания эритроцитов (35 мм/ч), повышение глюкозы крови (7,8 ммоль/л), диспротеинемия со снижением альбуминов (общий белок 50 г/л, альбумины 32 г/л), повышение СРБ (98,7 мг/мл), ИЛ-6 (150 пг/мл), ферритина (790 нг/мл), активированное частичное тромбопластиновое время – 66 с, фибриноген 424 мг/дл, снижение протромбинового индекса (65%), повышение международного нормализованного отношения (1,64).

Такие показатели, как аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза крови, билирубин, мочевины, креатинин крови, исследовались неоднократно и почти не менялись. При этом в общем анализе мочи с момента поступления отмечалась протеинурия – 30 мг/дл.

В связи с продолжающейся лихорадкой назначена антибактериальная терапия: цефтриаксон 2,0 2 раза в сутки внутривенно капельно.

Несмотря на проводимую терапию, состояние больной продолжало ухудшаться: сохранялась лихорадка, нарастала ДН (сатурация – 91%), и с учетом лабораторных данных врачебной комиссией принято решение о проведении таргетной терапии. На 3-й день пребывания больной в стационаре ей введен тоцилизумаб 400 мг внутривенно капельно медленно на 200 мл 0,9% раствора NaCl. На следующий день после введения тоцилизумаба состояние больной улучшилось: нормализовалась температура, сатурация повысилась до 93%, количество лейкоцитов стало больше ($4,87 \times 10^9/\text{л}$), нормализовался показатель СРБ.

В стационаре неоднократно проводилось рентгенологическое исследование легких. На рентгенограмме ОГК от 11.11.2021 (рис. 1) до введения тоцилизумаба определяется двустороннее диффузное снижение пневматизации. Корни легких прикрыты тенью сердца. Купола диафрагмы расположены обычно. Синусы завуалированы. Границы сердца сохранены. Срединная тень не смещена. Заключение: двусторонняя пневмония, КТ-3.

На 6-й день госпитализации состояние больной ухудшилось. Стала нарастать ДН. В связи с этим неоднократно проводилась электрокардиография, на которой обнаруже-

ны признаки ишемии миокарда. Топониновый тест отрицательный.

Вновь повысился уровень СРБ и ИЛ-6, появилась лейкопения. В связи с ухудшением состояния больной повторно назначена таргетная терапия. Введен олокизумаб 124 мг внутривенно капельно. В состоянии больной вновь наметилась положительная динамика. Уменьшилась степень ДН: сатурация восстанавливалась до 95–96% уже на 4–5 л/мин на аппарате Боброва вместо предыдущих 15 л/мин, больная стала спокойнее, СРБ снизился до нормы, лихорадки не отмечено. На повторной рентгенограмме улучшения не выявлено.

Утром 17.11.2021 больная пожаловалась на боль в правом плече и правой половине грудной клетки. При осмотре: ниже средней трети плеча до кисти правой руки кожа фиолетово-синюшного цвета. Симптома флюктуации не установлено. Данных ультразвукового исследования (УЗИ) в пользу полостной гематомы не найдено. Факторами риска образования гематом является усиление антикоагулянтной терапии при тяжелом течении COVID-19 [9].

Вечером этого же дня у больной внезапно появились острые боли в животе, которые практически не купировались, пальпаторно появились признаки раздражения брюшины. В экстренном порядке проведено УЗИ органов брюшной полости, по данным которого заподозрена острая толстокишечная непроходимость.

Больная переведена в хирургическое отделение госпиталя после консультации хирурга с диагнозом: тромбоз мезентериальных сосудов? Перфорация полого органа? В экстренном порядке проведено оперативное вмешательство, в ходе которого обнаружена микроперфорация дивертикула толстой кишки и, как осложнение, перитонит. На фоне иммуносупрессивной терапии развилась так называемая дивертикулярная болезнь с перфорацией и перитонитом.

Выбор метода операции зависит от характера осложнений, распространенности процесса, воспалительных изменений ткани дивертикула, кишечной стенки и окружающих тканей, наличия перифокального воспаления или перитонита [10].

В ходе операции в брюшной полости обнаружено до 300 мл гноя. При дальнейшей ревизии выявлено, что стенки слепой кишки отечные, гиперемизированные, с наложением фибрина, имеются дивертикулярная болезнь и микроперфорация дивертикула. Дефект ушит. Брюшная полость промыта до чистых вод. Установлены дренажные трубки.

На операционном столе в состоянии больной отмечалась отрицательная динамика, ДН нарастала, в связи с чем больная переведена на искусственную вентиляцию легких.

Состояние больной после оперативного вмешательства оставалось тяжелым, и больная погибла при явлениях острой сердечной недостаточности. Вскрытие отсутствовало – отказались родственники по религиозным убеждениям.

У данной больной отмечено несколько факторов, которые способствовали тяжелому течению заболевания и летальному исходу. Это пожилой возраст, избыточная масса тела, сопутствующие заболевания, наличие недиагностированного дивертикулеза кишечника, который воспалился на фоне иммуносупрессивной терапии с развитием дивертикулярной болезни, микроперфорации и перитонита, проведение экстренной операции на фоне тяжелого состояния по основному заболеванию.

Клиническое наблюдение 2: больной М. 66 лет поступил в Госпиталь особо опасных инфекций №1 10 октября 2021 г. В госпитале находился 5 койко-дней с диагнозом:

Основной: коронавирусная инфекция (подтвержденная U07.1), тяжелое течение.

Осложнения: внегоспитальная двусторонняя пневмония КТ-3 (55% поражения), ДН 2-й степени.

Сопутствующие заболевания: хроническая обструктивная болезнь легких; хронический обструктивный бронхит, обострение; сахарный диабет 2-го типа, субкомпенсация; артериальная гипертензия 2–3-й степени, риск 4.

Затем пациент переведен в хирургическое отделение Госпиталя №2 с подозрением на «острый живот», где в ходе операции обнаружены перфорация сигмовидной кишки, перитонит.

В инфекционный госпиталь пациент поступил с жалобами на одышку в покое, малопродуктивный кашель, тяжесть в грудной клетке, выраженную одышку, кашель, боли в суставах, повышение температуры до 38,5°C.

Из анамнеза: считает себя больным в течение 5 дней, когда обратился к участковому врачу с жалобами, который после КТ ОГК (16% поражения по типу «матового стекла») назначил амбулаторное лечение (фавипиравир по схеме, антикоагулянтную терапию, симптоматическую).

Через 5 дней амбулаторного лечения состояние ухудшилось, сатурация снизилась до 92%. При повторном КТ обнаружено увеличение поражения легочной ткани до 55%, и больной госпитализирован в госпиталь №1 г. Нальчика.

Объективно: состояние больного тяжелое, SpO₂ 91%, лихорадка до 38,8°C. Рост – 165 см. Масса тела – 94 кг. В легких ослабленное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, артериальное давление – 160/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 86 уд/мин. Живот безболезненный.

Больной обследован: лейкопения, при этом высокая скорость оседания эритроцитов (46 мм/ч), анемия, ферритин – 880 нг/мл, диспротеинемия, ИЛ-6 – 42 пг/мл, СРБ – 53,7 мг/мл.

Назначено лечение: оксигенотерапия на аппарате Боброва на 8–12 л/мин, стероиды (дексаметазон), гепарин 25 тыс. МЕ/сут, спиронолактон 50 мг утром натошак, омега-3 20 мг 2 раза в день, ацетилцистеин 600 мг/сут внутривенно капельно, ингибитор янус-киназы барицитиниб, цефоперазон/сульбактам 6,0 г/сут.

Несмотря на проводимую терапию, к 3-му дню стационарного лечения состояние больного с отрицательной динамикой за счет нарастания степени ДН: сатурация с 91% на воздухе снизилась до 88%, больной стал жаловаться на ухудшение самочувствия, озноб, тяжесть в груди, лихорадка до 39°C.

Воспалительные маркеры с отрицательной динамикой (СРБ – 75 мг/л, ИЛ-6 – 54 пг/мл), лимфопения (13).

В связи с тяжелым состоянием и явлениями цитокинового шторма на 3-й день пребывания в госпитале больному введен левалимаб в дозировке 324 мг.

На следующий день больной отмечал улучшение общего самочувствия. Температура снизилась до субфебрильных цифр, одышка стала меньше, SpO₂ – 94% на кислороде. В анализах: снизился уровень ИЛ-6 – 22 пг/мл, улучшились другие показатели.

Однако еще через день больного стали беспокоить боли в пояснице и подвздошных областях, стул отсутствовал 2–3 дня, затем боли усилились и распространились по всему животу.

Осмотрен хирургом, однако данных в пользу острого хирургического процесса не выявлено. Горизонтальных уровней жидкости, свободного газа в брюшной полости на рентгенограмме не выявлено (**рис. 2**).

Затем на УЗИ органов брюшной полости заподозрена толстокишечная непроходимость (петли толстого кишечника раздуты, маятникообразное движение).

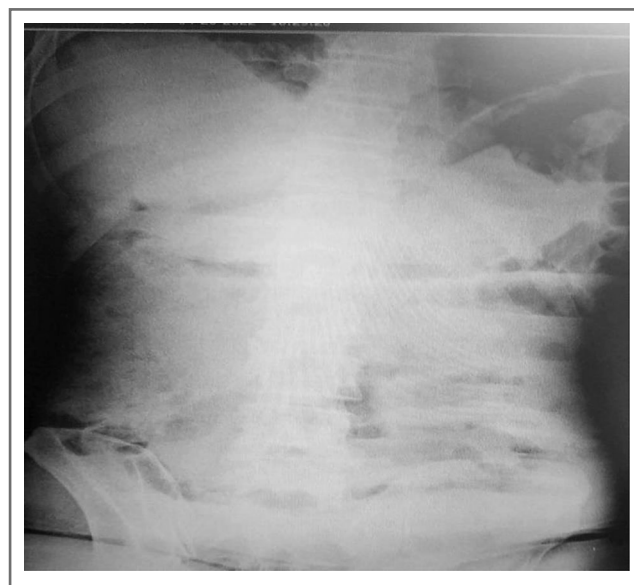


Рис. 2. Рентгенограмма органов брюшной полости больного М.

Fig. 2. Radiograph of the abdominal organs of patient M.

При проведении повторного УЗИ органов брюшной полости в тот же день обнаружено появление свободной жидкости в печеночном углу, в ложе желчного пузыря. В кишечнике жидкостное содержимое с маятникообразным движением.

Далее больному проведена магнитно-резонансная томография органов брюшной полости. Заключение: признаки перфорации полого органа; перитонит; энтероколит; цирротические изменения печени; хронический некалькулезный холецистит; деформация желчного пузыря; хронический панкреатит; двусторонний хронический пиелонефрит, простые паренхиматозные кисты левой почки; двусторонний гидроторакс.

Пациент экстренно переведен в хирургическое отделение, где прооперирован в тот же день. При мини-лапаротомии обнаружена перфорация дивертикула сигмовидной кишки, перитонит. После ушивания перфорации и промывания брюшной полости до чистых вод больной переведен в реанимацию, где скончался на 2-й день при явлениях прогрессирующей полиорганной недостаточности, которая развилась, несмотря на проводимую терапию.

Факторы, определившие летальный исход у данного пациента: пожилой возраст, сопутствующие заболевания, ранее не диагностированный хронический дивертикулит толстого кишечника, проводившаяся иммуносупрессивная терапия, оперативное лечение.

При перфорации дивертикула в брюшную полость имеет место очень высокая смертность: 18–35% случаев. Причиной послеоперационной летальности чаще всего является прогрессирование полиорганной недостаточности независимо от проводимой терапии [11].

Больной не вскрыт в связи с отказом родственников по религиозным убеждениям.

Обсуждение

Оба больных пожилого возраста, повышенной массы тела, имели массу хронических сопутствующих заболеваний. За период нахождения в госпитале состояние пациентов ухудшалось. Больные получали терапию в соответствии с Временными методическими рекомендациями (профилактика, диагностика и лечение новой коронави

русной инфекции – COVID-19), актуальными на то время, в том числе получали гормональную терапию и таргетированы: 1-я больная – дважды (тоцилизумаб 400 мг в первые сутки госпитализации и олокизумаб 124 мг на 7-е сутки стационарного лечения), 2-й больной на 3-й день пребывания в стационаре получил левилимаб.

Через короткое время после таргетирования у обоих больных появились острые боли в животе, они переведены в хирургическое отделение и прооперированы. В ходе операции у обоих больных обнаружена ранее не диагностированная дивертикулярная болезнь, осложнившаяся на фоне иммуносупрессии перфорацией дивертикула и перитонитом.

Оба больных погибли. По данным литературы, при осложнениях дивертикулярной болезни тяжелые сопутствующие заболевания и пожилой возраст отрицательно влияют на исход экстренной операции [12].

Таким образом, при применении таргетной терапии для больных COVID-19 необходимо учитывать, что у них могут быть ранее не диагностированные хронические заболевания, которые могут явиться причиной смертельных осложнений на фоне иммуносупрессии.

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

Список сокращений

ДН – дыхательная недостаточность
ИЛ – интерлейкин
КТ – компьютерная томография

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

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

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

Consent for publication. The authors obtained written consent from the patient's legal representatives to analyze and publish medical data and photographs.

ОГК – органы грудной клетки
СРБ – С-реактивный белок
УЗИ – ультразвуковое исследование

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Вечорко В.И., Аносов В.Д., Силаев Б.В. Диагностика и лечение острых хирургических заболеваний у пациентов с COVID-19. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2020;3:71-5 [Vechorko VI, Anosov VD, Silaev BV. Diagnosis and treatment of acute surgical diseases in patients with COVID-19. *Vestnik Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2020;3:71-5 (in Russian)]. DOI:10.24075/vrgmu.2020.038
- Винокурова П.И. Информативность иригоскопии при выявлении перфорации дивертикул сигмовидной кишки. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций*. 2018;8(5) [Vinokurova PI. Informativeness of irrigoscopy in detecting perforation of sigmoid colon diverticula. *Byulleten' meditsinskikh Internet-konferentsii*. 2018;8(5) (in Russian)]. DOI:10.29296/25877305-2018-05-14
- Cirocchi R, Popivanov G, Corsi A, et al. The Trends of Complicated Acute Colonic Diverticulitis – A Systematic Review of the National Administrative Databases. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(11):744. DOI:10.3390/medicina55110744
- Бабаев Ф.А., Бабадзе Д.Ф. Гастроинтестинальные осложнения у больных с COVID-19. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;4 [Babaev FA, Babazade DF. Gastrointestinal complications in patients with COVID-19. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2021;4 (in Russian)]. DOI:10.17513/spno.30969
- Зайцев А.А., Чернов С.А., Крюков Е.В., и др. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации). *Лечащий врач*. 2020;6:74-9 [Zaitsev AA, Chernov SA, Kryukov EV, et al. Practical experience of managing patients with a new COVID-19 coronavirus infection in a hospital (preliminary results and recommendations). *Lechashchii vrach*. 2020;6:74-9 (in Russian)]. DOI:10.26295/OS.2020.41.94.014
- Таубэ А.А., Казаков А.С., Дармостукова М.А., и др. Безопасность применения ремдесивира и тоцилизумаба при лечении COVID-19. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(3):160-2 [Taube AA, Kazakov AS, Darmostukova MA, et al. Safety of using remdesivir and tocilizumab in the treatment of COVID-19. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2020;8(3):160-2 (in Russian)]. DOI:10.30895/2312-7821-2020-8-3-160-162
- Бобкова С.С., Жуков А.А., Проценко Д.Н., и др. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелого течения. Ретроспективное когортное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2021;1:69-76 [Bobkova SS, Zhukov AA, Protsenko DN, et al. Comparative study of monoclonal anti-IL6 antibodies in severe new coronavirus disease COVID-19 patients. Review. *Vestnik intensivnoi terapii im. A.I. Saltanova*. 2021;1:69-76 (in Russian)]. DOI:10.21320/1818-474X-2021-1-69-76
- Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г., и др. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». *Профилактическая медицина*. 2020;23(3):120-52 [Drapkina OM, Mayev IV, Bakulin IG, et al. Interim guidelines: "Diseases of the digestive organs in the context of a new coronavirus infection pandemic (COVID-19)". *Profilakticheskaya meditsina*. 2020;23(3):120-52 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed202023032120
- Кашченко В.А., Ратников В.А., Васюкова Е.Л., и др. Гематомы различных локализаций у пациентов с COVID-19. *Эндоскопическая хирургия*. 2021;27(6):5-13 [Kashchenko VA, Ratnikov VA, Vasyukova EL, et al. Hematomas of various localizations in patients with COVID-19. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2021;27(6):5-13 (in Russian)]. DOI:10.17116/endoskop2021270615
- Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., и др. Дивертикулярная болезнь толстой кишки. Учебное пособие для врачей. М., 2015 [Mayev IV, Dicheva DT, Andreev DN, et al. *Divertikuliarnaia bolezni' tolstoi kishki. Uchebnoe posobie dlia vrachei*. Moscow, 2015 (in Russian)].
- Ермоленко Е.Г., Каригоди Г.К., Бабенко Е.С., Бгане А.А. Трудности диагностики дивертикулярной болезни ободочной кишки, осложненной перфорацией. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013;3:72-4 [Ermolenko EG, Karipidi GK, Babenko ES, Bgan AA. Difficulties in diagnosing diverticular colon disease complicated by perforation. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2013;3:72-4 (in Russian)].
- Чик К., Рэдди С. Дивертикулёз – это приобретенное заболевание. *Лечащий врач*. 2000;11(6) [Chick C, Radley S. Diverticulosis is an acquired disease. *Lechashchii vrach*. 2000;11(6) (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.07.2022



OMNIDOCTOR.RU

Клинический случай мукормикоза у больной COVID-19

Г.М. Нуртдинова^{✉1}, А.М. Сулейманов², Я.И. Баязитов³, З.Р. Хисматуллина¹, Ф.Б. Шамигулов⁴, Р.М. Гумеров^{1,4}, Г.М. Агайдарова², Ш.З. Загидуллин¹, С.В. Шекин², В.С. Шекин², Д.Ф. Абсаямова⁴, В.Н. Павлов¹, Н.Ш. Загидуллин¹

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

²ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №21», Уфа, Россия;

³ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №13», Уфа, Россия;

⁴ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница Демского района г. Уфы», Уфа, Россия

Аннотация

Эпидемия COVID-19 с каждым месяцем раскрывается с новой стороны. В частности, с появлением нового штамма дельта у некоторых больных развивается мукормикоз, который ранее встречался крайне редко. Мукормикоз – редкая, агрессивная инфекция, вызываемая нитевидными грибами семейства *Mucorales* и ассоциирующаяся с высокими показателями заболеваемости и смертности. Основными триггерами развития мукормикоза у пациентов с COVID-19 являются: сахарный диабет и диабетический кетоацидоз, неконтролируемая гипергликемия на фоне приема кортикостероидов, поражение сосудов, тромбоз, лимфопения, которые часто возникают на фоне COVID-19 и делают человека уязвимым к присоединению вторичной или условно-патогенной грибковой инфекции. Нами представлен клинический случай мукормикоза у пациентки 21 года с COVID-19-ассоциированной пневмонией тяжелой степени течения и сопутствующим сахарным диабетом 1-го типа. Больная во время стационарного лечения получала стандартную терапию, включая глюкокортикостероиды, в соответствии с тяжестью течения COVID-19. На 12-й день пребывания в стационаре состояние пациентки значительно ухудшилось, появились видимые изменения кожного покрова и мягких тканей лица, характерные для мукормикоза. Несмотря на коррекцию проводимой терапии, пациентка скончалась от острой респираторной недостаточности в сочетании с септическим грибковым поражением ствола головного мозга.

Ключевые слова: COVID-19, пневмония, сахарный диабет, мукормикоз, риноцеребральная форма

Для цитирования: Нуртдинова Г.М., Сулейманов А.М., Баязитов Я.И., Хисматуллина З.Р., Шамигулов Ф.Б., Гумеров Р.М., Агайдарова Г.М., Загидуллин Ш.З., Шекин С.В., Шекин В.С., Абсаямова Д.Ф., Павлов В.Н., Загидуллин Н.Ш. Клинический случай мукормикоза у больной COVID-19. Терапевтический архив. 2022;94(11):1320–1325. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201942

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Нуртдинова Гузель Масхутовна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ. Тел.: +7(987)132-77-72; e-mail: guzel-doc@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1662-821X

Сулейманов Азат Мудасирович – канд. мед. наук, зав. отд.-нием челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ РБ ГКБ №21. ORCID: 0000-0002-9496-9618

Баязитов Ян Ильдарович – врач-патологоанатом патологоанатомического отд.-ния ГБУЗ РБ ГКБ №13. ORCID: 0000-0002-8319-2356

Хисматуллина Зарема Римовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0001-8674-2803

Шамигулов Фанил Булатович – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ РБ «ГКБ Демского района г. Уфы». ORCID: 0000-0001-6597-6950

Гумеров Руслан Мансурович – ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ, зав. терапевтическим отд.-нием ГБУЗ РБ «ГКБ Демского района г. Уфы». ORCID: 0000-0002-6110-0377

Агайдарова Гульмира Мукамбеткалеевна – челюстно-лицевой хирург отд.-ния челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ РБ ГКБ №21. ORCID: 0000-0003-3792-5210

Загидуллин Шамиль Зарифович – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0002-7249-3364

Шекин Сергей Витальевич – зав. патологоанатомическим отд.-нием ГБУЗ РБ ГКБ №21. ORCID: 0000-0001-8339-7135

Шекин Влас Сергеевич – врач-патологоанатом патологоанатомического отд.-ния ГБУЗ РБ ГКБ №21. ORCID: 0000-0003-2202-7071

Абсаямова Дина Фархадовна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием ГБУЗ РБ «ГКБ Демского района г. Уфы». ORCID: 0000-0001-6286-5307

Павлов Валентин Николаевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0003-2125-4897

Загидуллин Науфаль Шамилович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0003-2386-6707

✉ Guzel M. Nurtdinova. E-mail: guzel-doc@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1662-821X

Azat M. Suleymanov. ORCID: 0000-0002-9496-9618

Ian I. Bayazitov. ORCID: 0000-0002-8319-2356

Zarema R. Khismatullina. ORCID: 0000-0001-8674-2803

Fanil B. Shamigulov. ORCID: 0000-0001-6597-6950

Ruslan M. Gumerov. ORCID: 0000-0002-6110-0377

Gulmira M. Agaidarova. ORCID: 0000-0003-3792-5210

Shamil Z. Zagidullin. ORCID: 0000-0002-7249-3364

Sergey V. Shchekin. ORCID: 0000-0001-8339-7135

Vlas S. Shchekin. ORCID: 0000-0003-2202-7071

Dina F. Absalyamova. ORCID: 0000-0001-6286-5307

Valentin N. Pavlov. ORCID: 0000-0003-2125-4897

Naufal Sh. Zagidullin. ORCID: 0000-0003-2386-6707

Clinical case of mucormycosis in patient COVID-19. Case report

Guzel M. Nurtdinova^{✉1}, Azat M. Suleymanov², Ian I. Bayazitov³, Zarema R. Khismatullina¹, Fanil B. Shamigulov⁴, Ruslan M. Gumerov^{1,4}, Gulmira M. Agaidarova², Shamil Z. Zagidullin¹, Sergey V. Shchekin², Vlas S. Shchekin², Dina F. Absalyamova⁴, Valentin N. Pavlov¹, Naufal Sh. Zagidullin¹

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²City Clinical Hospital №21, Ufa, Russia;

³City Clinical Hospital №13, Ufa, Russia;

⁴City Clinical Hospital Demsky district of Ufa, Ufa, Russia

Abstract

The COVID-19 epidemic is being revealed from a new angle every month. In particular, with the appearance of the delta strain, mucormycosis began to manifest in some patients, which had previously been extremely rare. Mucormycosis is a rare, aggressive infection caused by filamentous fungi of the Mucorales family and associated with high morbidity and mortality rates. The main risk factors for the mucormycosis in patients with COVID-19 are diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis, uncontrolled hyperglycemia and massive use of glucocorticoids, vascular damage, thrombosis, lymphopenia, which often occur against the background of COVID-19 and make a person vulnerable to secondary or opportunistic fungal infection. We present a clinical case of mucormycosis in a 21-year-old female patient with COVID-19-associated severe pneumonia and concomitant type I diabetes mellitus. The patient was hospitalized and received standard therapy during inpatient treatment, including glucocorticosteroids in accordance with the severity of the course of COVID-19. On the 12th day from the hospitalization, the patient's condition deteriorated significantly, and the visible changes in the skin and soft tissues of the face, characteristic of mucormycosis appeared. Despite the drug therapy correction, the patient died because of the acute respiratory failure in combination with septic fungal damage of the brain stem.

Keywords: COVID-19, pneumonia, diabetes mellitus, mucormycosis, rhinocerebral form

For citation: Nurtdinova GM, Suleymanov AM, Bayazitov Ial, Khismatullina ZR, Shamigulov FB, Gumerov RM, Agaidarova GM, Zagidullin ShZ, Shchekin SV, Shchekin VS, Absalyamova DF, Pavlov VN, Zagidullin NSh. Clinical case of mucormycosis in patient COVID-19. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(11):1320–1325. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201942

Быстрое глобальное распространение коронавирусной болезни привело к объявлению COVID-19 пандемией 11 марта 2020 г. (Всемирная организация здравоохранения, 2020 г.). COVID-19 – это вирусное заболевание с поражением дыхательных путей, которое продолжает оставаться серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. Заболевание проявляется общими симптомами, такими как лихорадка, сухой кашель, усталость и одышка, иногда в тяжелых случаях приводит к острому респираторному дистресс-синдрому [1]. С другой стороны, применение глюкокортикостероидов (ГКС) для уменьшения повреждения легких и снижения смертности у пациентов с COVID-19 может повысить риск развития условно-патогенных бактериальных и грибковых инфекций [2]. По мере того как во всех странах мира принимаются усилия по нормализации существующей ситуации с COVID-19, возникла угроза мукормикоза, ассоциированного с COVID-19 [3]. Мукормикоз – редкая агрессивная инфекция, вызываемая нитевидными грибами семейства *Mucorales* и ассоциирующаяся с высокими показателями заболеваемости и смертности. Наиболее частыми возбудителями мукормикоза являются *Rhizopus* spp., *Lichtheimia* spp., *Apophysomyces* spp., *Rhizomucor* spp. и др. [4, 5]. Пациенты с сахарным диабетом (СД), длительной нейтропенией и трансплантацией органов особенно подвержены риску развития мукормикоза [6, 7]. С начала пандемии COVID-19 регистрировались единичные случаи мукормикоза, в особенности в Индии [8, 9].

В данной статье нами представлен клинический случай риноцеребральной формы мукормикоза у больной COVID-19-ассоциированной пневмонией.

Клинический случай

Больная Ф., 21 год, поступила с жалобами на одышку в покое, сухой кашель, общую слабость, повышение температуры до 38,5°C. До поступления в стационар находилась на амбулаторном лечении по назначению врача – принимала умифеновир 200 мг 4 раза в сутки и парацетамол 500 мг

1–2 раза в день. В мазках со слизистой оболочки носоглотки методом полимеразной цепной реакции на 3-й день заболевания обнаружена РНК коронавируса ТОРС (SARS-CoV-2). Одышка в покое и гипертермия нарастали, и пациентка госпитализирована в стационар по линии скорой медицинской помощи. Объективный статус при поступлении: состояние средней степени тяжести, в сознании, температура тела 38,0°C, частота сердечных сокращений 79 уд/мин, артериальное давление 124/82 мм рт. ст., частота дыхания 22 в минуту. В анамнезе в течение 5 лет определялся СД 1-го типа (СД 1), и она принимала инсулин. В течение последнего года контроль гликемии являлся недостаточным.

В стационаре пациентка стала получать лечение в соответствии с тяжестью состояния и методическими рекомендациями Минздрава России: противовирусную (фавипиравир 1600 мг 2 раза в день внутрь в 1-й день и далее по 600 мг 2 раза в день во 2–10-й дни), противовоспалительную (парентеральные ГКС – дексаметазон 8 мг 2 раза в день в течение 14 дней), антикоагулянтную (Фраксипарин 0,4 мл 1 раз в день подкожно) и комбинированную антибактериальную терапию широкого спектра (цефтриаксон 1,0 г внутримышечно 2 раза в день №5, ванкомицин 1,0 г 2 раза в день внутривенно капельно, Метрогил 500 мг 3 раза в день внутривенно капельно, имипенем 1,0 г 3 раза в день) и кислород через носовую канюлю и далее посредством неинвазивной вентиляции легких в соответствии с тяжестью. По поводу СД больная продолжала инсулинотерапию по схеме 60–100 Ед/сут в зависимости от гликемии и в последующем в отделении реанимации 4 Ед/ч внутривенно через инфузомат.

В течение госпитализации отмечалась отрицательная динамика гематологических и биохимических показателей сыворотки крови: нарастал лейкоцитоз до $49,9 \times 10^9/\text{л}$, лимфопения с 20,07 до 2,43% и ускорение скорости оседания эритроцитов с максимальным показателем 22 мм/ч. Биохимические воспалительные показатели крови значительно увеличены: С-реактивный белок – до 505,1 мг/л, прокальцитонин – 1,2 нг/мл, D-димер – 4000 нг/мл. Также, несмотря

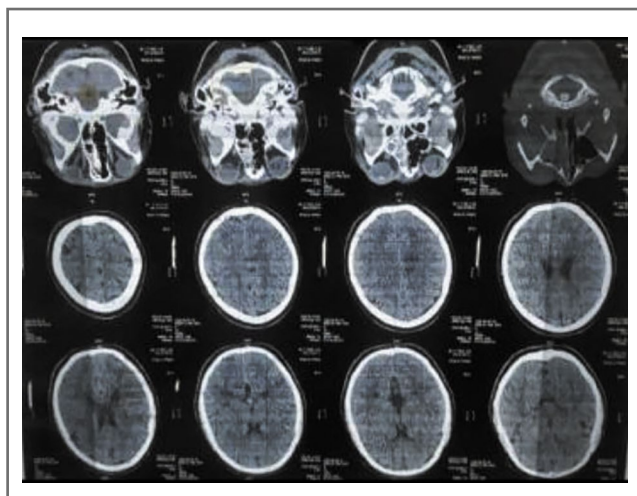


Рис. 1. КТ головного мозга пациентки Ф. с COVID-19 и мукормикозом: отек мягких тканей парабубарной клетчатки; левосторонний верхнечелюстной синусит, этмоидит.

Fig. 1. Brain computed tomography scan of the patient F. with COVID-19 and mucormycosis. Edema of soft tissues of peribulbar space. Left-sided maxillary sinusitis, ethmoiditis.

на корректировку инсулинотерапии, гипергликемия возросла до 37,19 ммоль/л. Выявлены электролитные нарушения в сыворотке крови в виде гипокалиемии и гипонатриемии. Снижение pH и концентрация бикарбоната (HCO_3^-) крови свидетельствовали о метаболическом ацидозе.

Визуализация:

1-й день в стационаре. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. Заключение: двусторонняя полисегментарная пневмония; поражения легочной ткани 42%.

14-й день. КТ головного мозга с болюсным контрастированием. Заключение: отек мягких тканей парабубарной клетчатки; левосторонний верхнечелюстной синусит; этмоидит; не исключается формирование отека головного мозга (рис. 1).

15-й день. КТ органов грудной клетки. Заключение: двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония; КТ-4; поражения легочной ткани 65%; левосторонний гидроторакс.

16-й день. КТ головного мозга. Заключение: отек мягких тканей парабубарной клетчатки; левосторонний верхнечелюстной синусит, этмоидит; ультразвуковое исследование сосудов головного мозга с болюсным контрастированием. Заключение: аневризматические деформации, окклюзии, тромбоз синусов не определяется.

На 12-й день стационарного лечения у пациентки появились изменения на коже щеки слева в виде темного пятна диаметром 0,5 см, которое расценено как повреждение кожи кислородной маской. В течение следующих дней пятно увеличилось в диаметре до 4–5 см. На 14-й день госпитализации отмечено ухудшение состояния – появился отек мягких тканей лица слева, снижение остроты зрения, потемнение цвета кожных покровов лица слева. При осмотре признаки отека века и птоз слева. При пальпации болезненности и напряжения мягких тканей нет, флюктуации нет. Экзофтальм 1,5 мм. Глазное дно: рефлекс ослабленный. Конфигурация лица изменена за счет незначительного отека мягких тканей слева. В подглазничной области слева визуализируется измененный участок кожи с четкими неровными контурами черного цвета (рис. 2, а).

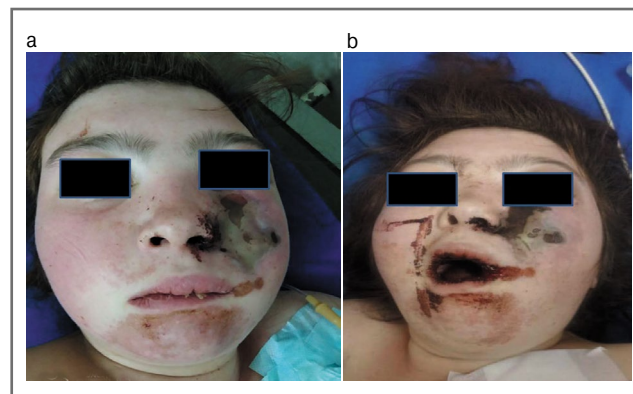


Рис. 2. Конфигурация лица изменена за счет отека мягких тканей слева, в подглазничной области слева визуализируется измененный участок кожи с четкими неровными контурами черного цвета на 14 (а) и 16-й дни (b) от начала госпитализации пациентки Ф.

Fig. 2. The configuration of the face has been changed due to soft tissue edema on the left, in the subglacial region on the left, an altered area of skin with clear uneven black contours is visualized on days on 14th (a) and 16th (b) days from the hospitalization in patient F.

В связи с подозрением на тромбоз венозного кавернозного синуса/параорбитальную флегмону/мукормикоз проведена коррекция терапии и дополнительно назначен противогрибковый препарат Sol. Amphotericin B 50 000 Ед внутривенно капельно через день.

На 16-й день выполнена пункция и катетеризация левой верхнечелюстной пазухи, получено умеренное слизистое отделяемое. Установлен катетер в левой верхнечелюстной пазухе для дренирования пазухи.

Выставлен диагноз:

COVID-19, вирус идентифицирован; двусторонняя полисегментарная внебольничная пневмония тяжелой степени тяжести с поражением 65%; сепсис тяжелой степени тяжести.

Осложнения: дыхательная недостаточность 3-й степени; респираторный дистресс-синдром; сепсис; диссеминированная легочная эмболия; полиорганная недостаточность (почечная, печеночная, сердечно-сосудистая недостаточность).

Сопутствующие: риноцеребральная форма мукормикоза; отек мягких тканей парабубарной клетчатки; левосторонний верхнечелюстной синусит, этмоидит; реактивный отек века слева; частичная атрофия зрительного нерва слева; диабетическая ретиноангиопатия; птоз верхнего века слева; левосторонний отечно-катаральный верхнечелюстной синусит; офтальмоплегия; вторичный менингоэнцефалит с правосторонним параличом III, IV, VI пар черепных нервов, тотальной офтальмоплегией слева, общемозговым синдромом; тромбоз кавернозного синуса; СД 1, инсулин-зависимый, декомпенсация; диабетическая полинейропатия, нефропатия; кетоацидоз.

В связи с прогрессированием тяжести состояния больная на 17-й день переведена в отделение интенсивной терапии. Состояние тяжелое, с отрицательной динамикой. В оглушении. Температура 36,8°C. Наблюдаются отек века и птоз слева, конфигурация лица изменена за счет отека мягких тканей слева. В подглазничной области слева визуализируется измененный участок кожи с четкими неровными контурами черного цвета (рис. 2, б). Дыхание

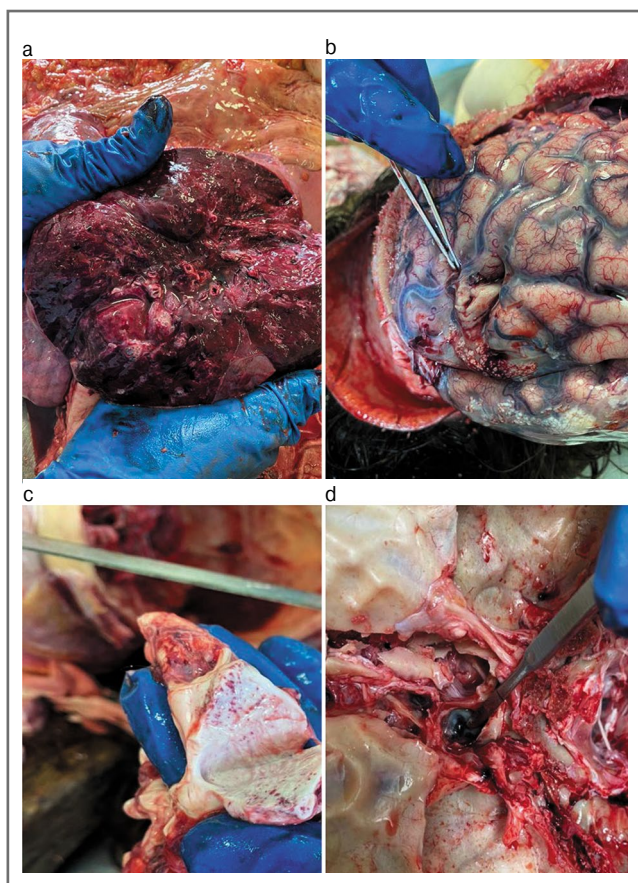


Рис. 3. Макроскопическое патологоанатомическое исследование: *a* – ткань легких. Отек и уплотнение ткани легкого с полнокровием, снижением воздушности, кровоизлияниями, как проявление экссудативной стадии диффузного альвеолярного поражения; *b* – оболочки головного мозга. Отмечается полнокровие мягких мозговых оболочек с мутным желтоватым экссудатом между борозд; *c* – мозговой ствол. Регистрируются мелкоточечные кровоизлияния в структуру продолговатого мозга с очаговым размягчением ткани; *d* – верхнечелюстная пазуха со стороны средней черепной ямки. В просвете пазухи визуализируются массы темного цвета.

Fig. 3. Macroscopic autopsy of the patient F. with COVID-19 and mucormycosis: *a* – lung tissue. Edema and compaction of lung tissue with plethora, decreased airiness, hemorrhages, as a manifestation of the exudative stage of diffuse alveolar damage; *b* – cerebral meninges. There is a plethora of the soft meninges with a cloudy yellowish exudate between the furrows; *c* – brain stem. Small-point hemorrhages in the structures of the medulla oblongata with focal softening of the tissue; *d* – maxillary sinus from the side of the middle cranial fossa. Dark masses are visualized in the base of the maxillary sinus.

самостоятельное, частота дыхания 24–23 в минуту, SpO₂ 93–94% на фоне инсуффляции кислорода. Позднее – на 17-й день госпитализации – зарегистрирована клиническая, а после безуспешной реанимации – биологическая смерть.

Патологоанатомический диагноз:

Вирусная инфекция COVID-19: двусторонняя субтотальная геморрагическая пневмония.

Сопутствующие: СД 1.

Осложнения: оппортунистическое грибковое поражение слизистой гайморовых пазух и решетчатой кости слева, мягких тканей лица слева, параорбитальной клетчатки слева, трахеобронхиального дерева, легких, внутригрудных лимфатических узлов; тромбоз кавернозного синуса; сепсис, септикопиемия (септические очаги в сосудах головного мозга, ножки мозжечка с нарушением регионального кровоснабжения), межжелудочковый миокардит, гепатит, нефрит, миелиз селезенки; острый респираторный дистресс-синдром, фаза II–III; отек легких; отек головного мозга; дистрофия и полнокровие паренхиматозных органов.

После проведения гистологического обследования (рис. 3, 4) определена риноцеребральная форма мукормикоза (*Rhizopus* spp.).

Обсуждение

Мукормикоз, вызываемый группой плесневых грибов, называемых мукормицетами, является редкой, но потенциально смертельной инфекцией. Заболеваемость мукормикозом выросла более быстрыми темпами во время второй и последующих «волн» COVID-19 по сравнению с первой. Инфекция обычно возникает из околоносовых пазух с последующим разрушением костей и пенетрацией в орбиту, а также в головной мозг, вызывая риноорбитальные и/или носоглоточные инфекции [10].

Выделяют риноцеребральную, легочную, кожную, гастроинтестинальную и диссеминированную формы мукормикоза. При СД чаще всего (в 80% случаев) встречается риноцеребральный мукормикоз [11]. Входными воротами для грибов является носоглотка. Инвазия гриба сопровождается повреждением носа и близлежащих тканей. Классический клинический признак мукормикоза – быстрое начало некроза тканей с повышением температуры тела. Характерные симптомы риноцеребрального мукормикоза: односторонний отек лица, головная боль и боль в области лица, заторможенность, которые развиваются на фоне выраженной декомпенсации СД с явлениями кетоацидоза [11]. Типичны также поражения черного цвета на коже переносицы или в верхней части рта, которые быстро разрастаются, и появляются серозно-кровянистые выделения из носа. При осмотре видны кровянистые выделения из носа (см. рис. 2, *a, b*), характерные черные струйки на небе (проявление геморрагического некроза, обусловленного инвазией микроорганизмов в кровеносные сосуды, их окклюзией, развитием артериита). До внедрения комбинации радикальной хирургии и терапии амфотерицином В смертность превышала 90%, но и в настоящее время она остается достаточно высокой, достигая, по некоторым данным, 50–85% [12].

Одной из причин, почему пациенты, переболевшие и в процессе болезни COVID-19, становятся мишенью для грибов семейства *Mucorales*, является прием ГКС. Препараты этой группы активно применяют для лечения пациентов с тяжелым течением коронавирусной болезни. Стероиды эффективно устраняют тяжелое воспаление легких, но в то же время сопровождаются иммунодепрессивным эффектом. Длительная терапия ГКС нарушает функциональные способности бронхоальвеолярных макрофагов, в результате чего они не могут предотвратить прорастание спор после инфицирования. Адгезия и повреждение эндотелиальных клеток зигомитами приводят к ангиоинвазии гриба, сосудистому тромбозу, последующему некрозу тканей и распространению грибковой инфекции. СД является еще одним из основных факторов риска развития мукормикоза [13]. По данным литературы, именно

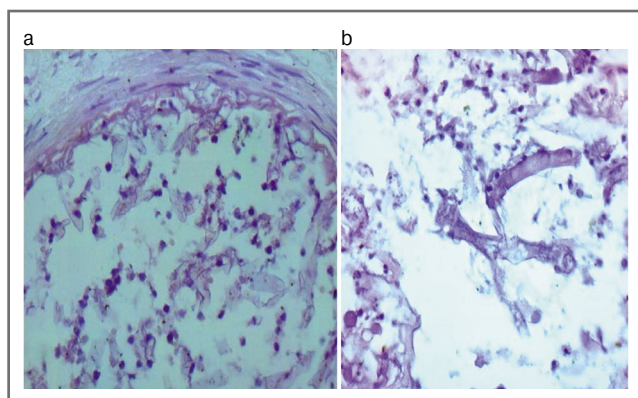


Рис. 4: *a* – микроскопия сосудов мозговой оболочки с окраской гематоксилин-эозином (×400). В просвете сосуда видны форменные элементы крови и элементы мицелия грибов. Нити грибов располагаются как свободно в просвете сосуда, так и в состоянии фиксации к интиме сосуда; *b* – микроскопия верхнечелюстного синуса с окраской гематоксилин-эозином. Скопление мицелия грибов, который располагается в отечной строме с небольшой лимфоидной инфильтрацией.

Fig. 4: *a* – microscopy of the vessels of the meninges stained with hematoxylin-eosin (×400). In the lumen of the vessel, blood elements and fungi mycelium could be observed. The filaments of mushrooms are located both freely in the lumen of the vessel and fixed at the intima of the vessel; *b* – microscopy of the maxillary sinus. An accumulation of fungi mycelium, which is located in the edematous stroma with a some lymphoid infiltration.

высокий уровень заболеваемости СД и стремительное распространение COVID-19 послужили главными факторами высокой частоты развития мукормикоза [14]. Основными триггерами развития мукормикоза после перенесенного COVID-19 являются: СД и диабетический кетоацидоз, неконтролируемая гипергликемия на фоне приема ГКС, низкий уровень рН крови (ацидоз), снижение фагоцитарной активности лейкоцитов на фоне приема стероидов, эндотелиит, тромбоз, лимфопения, которые часто возникают на фоне COVID-19 и делают пациента легко уязвимым к присоединению вторичной или условно-патогенной грибковой инфекции [15].

В представленном клиническом случае у больной Ф. имелись все предпосылки для присоединения и развития мукормикоза. Пациентка страдала СД 1 более 5 лет, при этом гликемия плохо контролировалась еще до начала COVID-19. В стационаре, несмотря на коррекцию дозы инсулина, снижения уровня глюкозы достичь не удалось на фоне введения больной больших доз ГКС по жизненным показаниям. При этом гипергликемия достигала своего пика на уровне 37,19 ммоль/л. На фоне отсутствия контроля СД отмечены явления полинейропатии, нефропатии и кетоацидоза. В первые 10 дней наблюдалась закономерная динамика COVID-19 с поражением легких до 42% и далее до 65%. Однако с 12-го дня состояние стало резко ухудшаться (повышение температуры до 38,5°C, нарастали одышка, слабость и снизилась сатурация). Во время стационарного лечения пациентка получала стандартную противовирусную терапию, включая парентеральное введение дексаметазона 16 мг в день. На 12-й день стационарного лечения появились видимые изменения со стороны кожного покрова и мягких тканей лица, характерные для

мукормикоза: отек мягких тканей левой щеки и век левого глаза, птоз верхнего века слева, а также в подглазничной области слева – участок кожи с четкими неровными контурами черного цвета, который с каждым днем увеличивался в размерах. Диагноз определен лишь на 15-й день заболевания, и назначена противогрибковая терапия Sol. Amphotericin B. Однако состояние продолжало ухудшаться, и больная скончалась на 17-й день госпитализации.

Таким образом, в связи с прогрессирующим ростом COVID-19 у пациентов, имеющих факторы риска (СД, неконтролируемая гликемия, высокие дозы ГКС, гипоксия, тяжелое течение основного заболевания), возможно развитие оппортунистической инфекции, такой как мукормикоз. Уровень летальности при мукормикозе составляет 50–85%. В определенных случаях, прежде всего при диссеминированной патологии или поражении головного мозга на фоне декомпенсации СД, как в представленном случае, показатель летальности возрастает почти до 100%. Быстрое прогрессирование заболевания, низкая эффективность противогрибковых препаратов и отсутствие ранних эффективных методов диагностики в настоящее время способствуют высокой частоте летальных случаев. Рациональное применение ГКС у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и факторами риска, а также скрининг и оптимальный контроль гипергликемии могут предотвратить мукормикоз.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Г.М. Нуртдинова – написание и редактирование текста статьи; А.М. Сулейманов – лечащий врач, получение и анализ фактических данных; Я.И. Баязитов – анализ патологоанатомического исследования; З.Р. Хисматуллина – редактирование текста статьи, экспертный анализ; Ф.Б. Шамигулов – организация исследования; Р.М. Гумеров – лечащий врач, получение и анализ фактических данных; Г.М. Агайдарова – лечащий врач, получение и анализ фактических данных; Ш.З. Загидуллин – проверка и утверждение текста статьи; С.В. Щекин – анализ патологоанатомического исследования; В.С. Щекин – анализ патологоанатомического исследования; Д.Ф. Абсаямова – лечащий врач, получение и анализ фактических данных; В.Н. Павлов – организация исследования; Н.Ш. Загидуллин – разработка концепции статьи, написание и редактирование текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. G.M. Nurtadinova – writing, editing the manuscript; A.M. Suleymanov – the patient's investigation, treatment, analysis; Ia.I. Bayazitov – autopsy analysis; Z.R. Khismatullina – editing the text of the article, expert analysis; F.B. Shamigulov – organization of the study; R.M. Gumerov – the patient's investigation, treatment, analysis; G.M. Agaidarova – the patient's investigation, treatment, analysis; Sh.Z. Zagidullin – grammatic editing; S.V. Shchekin – autopsy analysis; V.S. Shchekin – autopsy analysis; D.F. Absalyamova – the patient's investigation, treatment, analysis; V.N. Pavlov – organization of the study; N.Sh. Zagidullin – conception of the work, writing and editing of the manuscript.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №22-25-00019.

Funding source. The study was carried out at the expense of a grant from the Russian Scientific Fund 22-25-00019.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

Consent for publication. The authors obtained written consent from the patient's legal representatives to analyze and publish medical data and photographs.

Список сокращений

ГКС – глюкокортикостероиды
КТ – компьютерная томография

СД – сахарный диабет
СД 1 – сахарный диабет 1-го типа

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gibson PG, Qin L, Puah S. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust.* 2020;213(2):54-6. DOI:10.5694/mja2.50674
2. Szarpak L, Wisco J, Boyer R. How healthcare must respond to ventilator-associated pneumonia (VAP) in invasively mechanically ventilated COVID-19 patients. *Am J Emerg Med.* 2021;48:361-2. DOI:10.1016/j.ajem.2021.01.074
3. Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *J Fungi.* 2019;5:26. DOI:10.3390/jof5010026
4. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: A review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis.* 2005;41(5):634-53. DOI:10.1086/432579
5. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and metaanalysis of case reports. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25:26-34. DOI:10.1016/j.cmi.2018.07.011
6. Farmakiotis D, Kontoyannis DP. Mucormycoses. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30:143-63. DOI:10.1016/j.idc.2015.10.011
7. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:405-21. DOI:10.1016/S1473-3099(19)30312-3
8. Mehta S, Pandey A. Rhino-orbital mucormycosis associated with COVID-19. *Cureus.* 2020;12(9):e10726. DOI:10.7759/cureus.10726
9. Werthman-Ehrenreich A. Mucormycosis with orbital compartment syndrome in a patient with COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2021;42:264. e5-8. DOI:10.1016/j.ajem.2020.09.032
10. Skiada A, Pavleas I, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology and diagnosis of mucormycosis: an update. *J Fungi.* 2020;6(4):265. DOI:10.3390/jof6040265
11. Ferguson BJ. Mucormycosis of the nose and paranasal sinuses. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000;33(2):349-65. DOI:10.1016/s0030-6665(00)80010-9
12. Challa S. Mucormycosis: Pathogenesis and pathology. *Current Fungal Infection Reports.* 2019;13(1):11-20. DOI:10.1007/s12281-019-0337-1
13. Moorthy A, Gaikwad R, Krishna S, et al. SARS-CoV-2, uncontrolled diabetes and corticosteroids – an unholy trinity in invasive fungal infections of the maxillofacial region? A retrospective, multi-centric analysis. *J Maxillofac Oral Surg.* 2021;73:1-8. DOI:10.1007/s12663-021-01532-1
14. Nehara HR, Puri I, Singhal V, et al. Rhinocerebral mucormycosis in COVID-19 patient with diabetes a deadly trio: case series from the north-western part of India. *Indian J Med Microbiol.* 2021;39(3):380-3. DOI:10.1016/j.ijmmb.2021.05.009
15. Singh A, Singh R, Joshi S, Misra A. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(4):102146. DOI:10.1016/j.dsx.2021.05.019

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

Заболевания печени на фоне суммирующих патологических факторов при коронавирусной инфекции

И.В. Маев¹, М.А. Осадчук^{✉2}

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Аннотация

Печеночные последствия инфекции SARS-CoV-2 в настоящее время признаны важным компонентом CoronaVirus Disease 2019 (COVID-19 – коронавирусная инфекция 2019 г.). Этот аспект наиболее клинически актуален у пациентов с уже существующими хроническими заболеваниями печени (ХЗП), которые подвергаются чрезвычайно высокому риску тяжелого COVID-19 и смерти. Факторами риска тяжелого течения ХЗП, особенно у лиц с циррозом печени и неалкогольной жировой болезнью печени, выступают прямое и опосредованное цитотоксическое действие коронавируса на фоне системного воспаления, нарушения свертываемости крови и иммунной дисфункции. Серьезное негативное воздействие пандемии при наличии ХЗП и трудности взаимоотношения с пациентами способствуют прогрессирующему увеличению глобального бремени заболеваний печени на систему здравоохранения.

Ключевые слова: инфекция SARS-CoV-2, хронические заболевания печени, цирроз печени, факторы риска, постковидные медицинские и социальные последствия

Для цитирования: Маев И.В., Осадчук М.А. Заболевания печени на фоне суммирующих патологических факторов при коронавирусной инфекции. Терапевтический архив. 2022;94(11):1326–1332. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201934

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Liver disease during the pandemic of COVID-19 infection: prediction of the course and tactics of management: A review

Igor V. Maev¹, Mikhail A. Osadchuk^{✉2}

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The hepatic consequences of SARS-CoV-2 infection are now recognized as an important component of CoronaVirus Disease 2019 (COVID-19). This aspect is most clinically relevant in patients with pre-existing chronic liver disease (CKD), who are at extremely high risk of severe COVID-19 and death. Risk factors for severe CKD, especially in people with liver cirrhosis and non-alcoholic fatty liver disease, are the direct and indirect cytotoxic effects of coronavirus against the background of systemic inflammation, blood clotting disorders and immune dysfunction. The severe negative impact of the pandemic in the presence of CKD and the difficulties of patient relationships contribute to the progressive increase in the global burden of liver disease on the health system.

Keywords: SARS-CoV-2 infection, chronic liver disease, liver cirrhosis, risk factors, post-COVID medical and social consequences

For citation: Maev IV, Osadchuk MA. Liver disease during the pandemic of COVID-19 infection: prediction of the course and tactics of management: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(11):1326–1332. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201934

Печень и коронавирусная инфекция

Всемирная организация здравоохранения в марте 2020 г. причислила инфекцию, вызванную коронавирусом 2, связанным с тяжелым острым респираторным синдромом (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 – SARS-CoV-2), к пандемии, которая привела к катастрофическим последствиям в сфере мирового общественного здравоохранения. Течение коронавирусного заболевания нередко сопровождается тяжелым острым респираторным синдромом, вплоть до развития фатальных осложнений, особенно у лиц с коморбидной патологией [1, 2]. С начала пандемии высказываются опасения, что ранее существова-

вшие хронические заболевания печени (ХЗП) могут располагать к неблагоприятным исходам после заражения SARS-CoV-2, особенно из-за перекрывающихся факторов риска, таких как пожилой возраст, ожирение и сахарный диабет. Кроме того, прогрессирующее заболевание печени, связанное с иммунной дисрегуляцией и коагулопатией, инициирует более тяжелое течение CoronaVirus Disease 2019 (COVID-19 – коронавирусная инфекция 2019 г.) [3]. Усугубляет сложившуюся ситуацию глобальное бремя ХЗП, оказываемое на здравоохранение и экономику многих стран мира. Так, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) встречается у 25% населения планеты, а цирроз

Информация об авторах / Information about the authors

✉Осадчук Михаил Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(916)071-26-26; e-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0485-6802

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор по учебной работе ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6114-564X

✉Mikhail A. Osadchuk. E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0485-6802

Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

печени (ЦП) поражает более 122 млн человек, и у 10 млн из них отмечается декомпенсация заболевания [4–6]. Поэтому понимание естественного течения COVID-19 у пациентов с ХЗП различной этиологии и с разной степенью тяжести имеет первостепенное значение.

Механизмы повреждения печени при инфекции COVID-19

Установлено, что SARS-CoV-2 проникает в клетки через связывание с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2) на поверхности клетки-хозяина с помощью белка S [7]. Повышенная экспрессия АПФ2 наблюдается также в холангиоцитах (59,7% клеток) и в меньшей степени в гепатоцитах (2,6% клеток). Это доказывает, что инфекция SARS-CoV-2 нарушает функцию печени за счет прямой цитотоксичности и индукции апоптоза из-за непрерывной репликации вируса [8]. Следующим патологическим моментом, ответственным за дисфункцию печени при COVID-19, является иммунологическая воспалительная реакция, сопровождающаяся высоким уровнем воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок, ферритин, лактатдегидрогеназа, D-димер, интерлейкин (ИЛ)-6 и ИЛ-2, что свидетельствует о прямой связи между синдромом цитокинового шторма и тяжестью заболевания [9]. В печени SARS-CoV-2 активирует звездчатые клетки печени и клетки Купфера, являющиеся источником продукции многих воспалительных факторов (фактор некроза опухоли α , ИЛ-6 и хемокины) [10].

Респираторный дистресс-синдром может вызывать окислительный стресс, который увеличивает продукцию активных форм кислорода и перекисей липидов, которые индуцируют выработку окислительно-восстановительных факторов транскрипции с последующим высвобождением провоспалительных агентов, ведущих к повреждению печени. Гипоксия также является одной из основных причин повреждения печени у пациентов с тяжелыми проявлениями COVID-19 [11]. Проводимая терапия самой коронавирусной инфекции в ряде случаев может также ухудшать функциональное состояние печени.

Таким образом, основные механизмы повреждения печени у пациентов с COVID-19 носят многофакторный характер и могут быть представлены в следующей последовательности [12]:

1. Прямое вирусное повреждение печени, связанное с SARS-CoV-2, основанное на экспрессии входных рецепторов АПФ2 как на гепатоцитах, так и холангиоцитах. При данном повреждении морфологически выявляются очаги некроза печени как в перипортальной области, так и в участке, прилегающем к конечным печеночным венам, без значительной воспалительной клеточной инфильтрации в окружающей области, что соответствует картине острого повреждения печени вирусом [12]. Внутривнутрипеченочное присутствие SARS-CoV-2 определяется с помощью электронной микроскопии и гибридизации *in situ*, что указывает на возможность прямого повреждения клеток печени и репликацию вируса в гепатоцитах [5].
2. Медикаментозное поражение печени, вызванное терапией COVID-19 антибиотиками и противовирусными препаратами (азитромицином, ингибиторами протеазы, моноклональными антагонистами рецептора ИЛ-6). Ремдесивир (нуклеозидный аналог ингибитора вирусной РНК-полимеразы), одобренный Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, связан с 23% увеличением уров-

ня биохимических тестов печени [13]. Фавипиравир инициирует гепатотоксичность у 7,76% больных [14]. Следует отметить, что биологические препараты, такие как тоцилизумаб и барицитиниб, применяемые при тяжелом течении COVID-19, могут привести к реактивации инфекции при вирусном гепатите В (ВГ-В). Определенной гепатотоксичностью могут обладать ацетаминофен и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [15]. Наличие предшествующего микровезикулярного стеатоза при морфологическом исследовании печени повышает вероятность медикаментозного поражения печени [16]. С другой стороны, микровезикулярный стеатоз с наличием легкого лобулярного и портального воспаления может непосредственно указывать на лекарственное поражение печени [17]. В настоящее время пациентам с декомпенсированным ЦП и повышением активности трансаминаз >5 от верхней границы нормы не рекомендуется назначать ремдесивир [13]. Наличие предшествующего микровезикулярного стеатоза при морфологическом исследовании печени повышает вероятность медикаментозного поражения печени или сопровождается его [16].

3. Сопутствующие ХЗП у пациентов с COVID-19 (ВГ-В и вирусный гепатит С – ВГ-С, НАЖБП, ЦП). Лечение этих заболеваний противовирусными препаратами для ВГ-В или ВГ-С может быть прервано на время лечения COVID-19, что может привести к вирусной активности [13]. Кроме того, лечение кортикостероидами COVID-19 может способствовать репликации ВГ-В [18].
4. Развитие гиперовоспалительного цитокинового шторма: примерно у 20% пациентов инфекция COVID-19 сопровождается повышением уровня воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли α , что приводит к повреждению печени [12]. В этом случае посмертная гистопатология печени выявляет микровезикулярный стеатоз, сопровождающийся гиперактивацией Т-клеток, что указывает на вероятность иммуноопосредованного повреждения печени [19].
5. Гипоксически-ишемическое поражение печени с развитием ишемического гепатита с абсолютным доминированием аспаратаминотрансферазы (АСТ). Данная патология чаще всего ассоциирована с кардиомиопатией, которая нередко является последствием инфекции COVID-19 и встречается примерно у 33% больных в США [20].
6. Развитие холангиопатии при COVID-19 сопровождается стриктурой желчных протоков, имитирующей склерозирующий холангит [13, 16]. У этих пациентов развиваются тяжелая форма COVID-19, циркуляторная и вентиляционная недостаточность.

Диагностика поражения печени при инфекции COVID-19

Нарушение функции печени в условиях пандемии коронавирусной инфекции определяется в первую очередь по повышению уровня АСТ или аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина, щелочной фосфатазы и γ -глутамилтрансферазы, которые обычно возвращаются к нормальному уровню в течение 2–3 нед, часто без специального лечения [21].

Повреждения печени часто регистрируются при ультразвуковом исследовании брюшной полости и компьютерной томографии в виде гепатомегалии, перипортального

отека, перихолекистозной жировой прослойки и портальной лимфаденопатии. При этом отмечается более низкий коэффициент плотности печени при компьютерной томографии печени и селезенки у пациентов с COVID-19, чем в контрольной группе. Оценка жесткости печени (LS) с помощью комбинированного ультразвукового исследования и эластографии выявила линейную корреляцию между печеночными ферментами и биохимическими маркерами острого повреждения печени, что указывает на то, что эластография может использоваться как надежный неинвазивный индикатор повреждения печени у пациентов с COVID-19 [22].

Предикторы неблагоприятного течения и смертности

Повышение уровня АЛТ или АСТ более чем в 3 раза или общего билирубина более чем в 2 раза свидетельствует о наличии печеночной недостаточности и тяжелом течении COVID-19 [12]. Доминирование уровня АСТ над АЛТ связано с тяжелым течением COVID-19, сопровождается увеличением смертности, которая может быть результатом иммуноопосредованного воспаления или внепеченочного системного повреждения внутренних органов [13, 18]. Уровень сывороточного альбумина оказался заметно ниже у пациентов, умерших от COVID-19 [23], что дало право отнести его к независимому предиктору высокой смертности пациентов [19]. Показано, что неблагоприятный исход у пациентов с COVID-19 включает повышение уровня ИЛ-6, ферритина, прокальцитонина и С-реактивного белка.

ХЗП при инфекции COVID-19

В настоящее время нет убедительных доказательств того, что пациенты со стабильно протекающими ХЗП без выраженного фиброза/цирроза вследствие гепатита В и С, холестатических заболеваний печени, таких как первичный билиарный холангит или первичный склерозирующий холангит, обладают повышенной восприимчивостью к наиболее тяжелой форме инфекции COVID-19 [24].

С другой стороны, пациенты с SARS, инфицированные ВГ-В или ВГ-С, оказались более уязвимы, вероятно, потому, что репликация вируса носит усиленный характер во время инфекции SARS-CoV [25]. Для пациентов с аутоиммунным гепатитом (АИГ) и НАЖБП характерны повышенная восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 и более длительная элиминация вируса SARS-CoV-2 [2, 19, 26].

Хронический ВГ, по-видимому, не увеличивает риск тяжелого течения COVID-19 [27]. Пациенты с НАЖБП имеют более высокий риск прогрессирования заболевания (6,6% против 44,7%; $p < 0,0001$), более высокую вероятность дисфункции печени от поступления до выписки (70% против 11,1%; $p < 0,0001$) и более длительное время выделения вируса ($17,5 \pm 5,2$ дня против $12,1 \pm 4,4$ дня; $p < 0,0001$) по сравнению с пациентами без НАЖБП [28]. У пациентов с НАЖБП показатели неинвазивного фиброза (индекс фиброза-4 – FIB-4 и показатель фиброза при НАЖБП) коррелируют с более высокой вероятностью развития тяжелой формы COVID-19 независимо от сопутствующих метаболических заболеваний [29, 30].

У пациентов с ЦП в сочетании с COVID-19 регистрируется более высокая смертность [31, 32]. Многоцентровое исследование, проведенное в Северной Америке, констатировало, что у пациентов с ЦП и COVID-19 смертность выше по сравнению с пациентами, страдающими только COVID-19 (30% против 13%, $p = 0,03$) [32]. Анализ большой когорты из международного регистра SECURE-Cirrosis и COVID-Hep ($n = 745$) пациентов с ХЗП и SARS-CoV-2, включающей 386 пациентов с ЦП и 359 без ЦП, продемонстрировал 32% смертность у пациентов с ЦП по сравнению с 8% у пациентов без ЦП ($p < 0,001$). Смертность у пациентов с ЦП увеличивалась по классу Чайлд–Пью (А [19%], В [35%], С [51%]), и основной причиной смерти стала дыхательная недостаточность (71%) [33]. В дополнение к более плохим исходам от COVID-19 сообщалось о частой декомпенсации функции печени среди пациентов с ранее существовавшим ЦП [34, 35].

Данные Европейской ассоциации по трансплантации печени (ТП) и кишечника/Европейского регистра транспланта-

Таблица 1. Рекомендации по тактике ведения больных ХЗП в пандемию инфекции COVID-19 [39]

Table 1. Recommendations for the management of patients with chronic liver disease in the pandemic infection COVID-19 [39]

Заболевания печени	Рекомендация Американской ассоциации по изучению печени [38]	Документ с изложением позиции Европейского общества по изучению печени, Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний [40, 41]	Рекомендация Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени [42]
ВГ-В и ВГ-С	• Продолжение лечения ВГ-В или ВГ-С, если лечение уже проводится • Нет противопоказаний к началу лечения ВГ-В и ВГ-С у пациентов без COVID-19 • У пациентов с COVID-19 начало лечения ВГ-В обычно не является немедленно оправданным, но и не противопоказано, и его следует рассматривать при наличии клинического подозрения на обострение ВГ-В или при назначении иммунодепрессантов, кортикостероидов или моноклональных антител к ИЛ-6 • Начало лечения ВГ-С у пациента с COVID-19 не является немедленным и может быть отложено до разрешения COVID-19		
Аутоиммунные заболевания печени	• У пациентов с АИГ без COVID-19 рекомендуется продолжать терапию иммунодепрессантами, поскольку снижение дозы или отмена препарата может вызвать обострение заболевания • При активном АИГ рекомендуется начинать иммуносупрессивную терапию, несмотря на инфекцию COVID-19 [43] • У пациентов с АИГ с инфекцией COVID-19 и повышенными биохимическими показателями активность процесса должна быть подтверждена данными биопсии печени [38] • У пациентов с АИГ и активным COVID-19 следует рассмотреть возможность снижения общего уровня иммуносупрессии в полном объеме для уменьшения риска суперинфекции или медикаментозной лимфопении, что должно быть индивидуально откорректировано в зависимости от тяжести COVID-19 [38] • Необходимо сделать акцент на вакцинации против <i>Streptococcus pneumoniae</i> и гриппа [40]		

Таблица 1. Рекомендации по тактике ведения больных ХЗП в пандемию инфекции COVID-19 [39]

Table 1. Recommendations for the management of patients with chronic liver disease in the pandemic infection COVID-19 [39]

Заболевания печени	Рекомендация Американской ассоциации по изучению печени [38]	Документ с изложением позиции Европейского общества по изучению печени, Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний [40, 41]	Рекомендация Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени [42]
НАЖБП	Ранняя госпитализация должна рассматриваться для всех пациентов с НАЖБП, инфицированных SARS-CoV-2 [40].		
ЦП	Пациенты с ЦП или ГЦК подвержены повышенному риску тяжелого течения COVID-19 - Если диагностирован COVID-19, рекомендуется ранняя госпитализация - Каждый пациент с острой декомпенсацией функции печени должен быть проверен на инфекцию SARS-CoV-2 - Продолжать эпиднадзор за течением коронавирусной инфекции, насколько позволяют обстоятельства, произвольная задержка около 2 мес является разумной [43] - Если пациенты инфицированы COVID-19, рекомендуется профилактика токсичности лекарств, например ограничение дозы ацетаминофена (<2 г в день) - В связи с отменой плановой эндоскопии первичная профилактика β-адреноблокаторами у пациентов с клинически значимой портальной гипертензией оправдана	- Пациентов с ЦП следует рассматривать как группу повышенного риска тяжелого течения COVID-19 - Все пациенты с начальными проявлениями печеночной декомпенсации или острой печеночной недостаточностью должны быть проверены на SARS-CoV-2 даже при отсутствии респираторных симптомов - Ранняя госпитализация должна рассматриваться для всех пациентов с ЦП, инфицированных SARS-CoV-2 - Следует придерживаться профилактики спонтанного бактериального перитонита, желудочно-кишечного кровотечения и печеночной энцефалопатии, чтобы предотвратить госпитализацию из-за осложнений, связанных с портальной гипертензией - Не назначать НПВП пациентам с ЦП и портальной гипертензией - Все пациенты должны быть вакцинированы против <i>S. pneumoniae</i> и гриппа	Рассмотреть возможность отсроченного скрининга варикозно-расширенных вен, неинвазивные методы, такие как LS (плотность печеночной ткани), FIB-4 или подсчет тромбоцитов, могут использоваться для выявления пациентов с высоким риском кровотечения из варикозно-расширенных вен (критерии Baveno VI) [40]
Реципиенты трансплантата печени и иммунодепрессанты	Реципиенты трансплантата без COVID-19 - Нет показаний к снижению иммуносупрессии у бессимптомных пациентов после ТП без COVID-19, поскольку оно может спровоцировать острое отторжение - Акцент на важности вакцинации против <i>S. pneumoniae</i> и гриппа Реципиенты трансплантата с COVID-19 - У реципиентов ТП с активным COVID-19 и повышенными биохимическими показателями печени не следует предполагать острое клеточное отторжение без подтверждения биопсии - Минимизация дозы иммунодепрессантов должна рассматриваться в каждом конкретном случае при консультации со специалистом в зависимости от тяжести течения COVID-19 и риска отторжения трансплантата - Снизить общий уровень иммуносупрессии, особенно дозы антиметаболитов (например, азатиоприна или микофенолата), чтобы снизить риск суперинфекции - Тщательный мониторинг уровней ингибиторов кальциневрина, признаков острого повреждения почек, а также потенциальных лекарственных взаимодействий - Не показано, что терапия препаратами анти-ИЛ-6 увеличивает риск острого клеточного отторжения	Реципиенты трансплантата без COVID-19 - Рекомендовать не снижать иммуносупрессивную терапию для предотвращения инфекции SARS-CoV-2 - Все пациенты должны быть вакцинированы против <i>S. pneumoniae</i> и гриппа Реципиенты трансплантата с COVID-19 - Уменьшение дозы следует рассматривать только при особых обстоятельствах (например, при медикаментозной лимфопении или бактериальной/грибковой суперинфекции в случае тяжелого течения COVID-19) после консультации со специалистом - Следует тщательно контролировать уровни препаратов ингибиторов кальциневрина и механистическую мишень ингибиторов рапамицина, когда их вводят вместе с такими препаратами, как гидроксихлорохин, ингибиторы протеазы, или вместе с новыми пробными препаратами для лечения COVID-19 - Ранняя госпитализация должна быть рассмотрена для всех реципиентов ТП, у которых развился случай COVID-19	Реципиенты трансплантата без COVID-19 - Дозы иммунодепрессантов не следует снижать у пациентов с длительной ТП при отсутствии инфекции COVID-19 - Все реципиенты ТП должны быть вакцинированы против гриппа и пневмококковой инфекции Реципиенты трансплантата с COVID-19 - Уменьшение иммуносупрессии может быть рассмотрено у пациентов с диагнозом умеренной инфекции COVID-19 - Иммуносупрессия должна быть снижена у пациентов с лимфопенией, лихорадкой или прогрессирующей пневмонией

Таблица 1. Рекомендации по тактике ведения больных ХЗП в пандемию инфекции COVID-19 [39] (Окончание)**Table 1. Recommendations for the management of patients with chronic liver disease in the pandemic infection COVID-19 [39] (End)**

Заболевания печени	Рекомендация Американской ассоциации по изучению печени [38]	Документ с изложением позиции Европейского общества по изучению печени, Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний [40, 41]	Рекомендация Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени [42]
ГЦК и другие виды рака	Эпиднадзор за лицами с риском ГЦК (например, ЦП, ВГ-В); произвольная задержка в 2 мес является разумной • Избегать наблюдения за ГЦК у пациентов с COVID-19, пока инфекция не разрешится • Продолжить лечение ГЦК или хирургическую резекцию, когда это возможно, не откладывая из-за пандемии	Надзор за ГЦК следует откладывать только на основании имеющихся ресурсов и индивидуальной оценки риска. Пациенты с повышенным риском (увеличение уровня α-фетопroteина; прогрессирующим ВГ-В, ЦП, связанным с ВГ-С, неалкогольным стеатогепатитом/диабетом) должны иметь приоритет • У пациентов с COVID-19 наблюдение за ГЦК можно отложить до выздоровления • Для пациентов с ГЦК уход должен поддерживаться в соответствии с рекомендациями, включая продолжение системного лечения и оценку ТП • Для пациентов с ГЦК, инфицированных COVID-19, рекомендуется ранняя госпитализация. Следует отложить локорегионарную терапию и временно отменить ингибиторы контрольных точек иммунитета	• Во время пандемии при недавно диагностированной ГЦК может быть рассмотрен вопрос об отсрочке плановой ТП, резекционной хирургии или лучевой терапии • Могут быть начаты абляционные процедуры, трансартериальная химиоэмболизация, ингибиторы киназы или иммунотерапия. Можно рассмотреть изменение графика иммунотерапии на 4–6 нед • Среди неинфицированных пациентов с ГЦК, которые уже находятся на лечении, терапию ГЦК следует проводить так, как это будет целесообразным • Если пациенты с ГЦК заражаются COVID-19, необходимо приостановить иммунотерапию, направленную на ГЦК

тов печени (149 центров ТП, 103 реципиента после ТП, инфицированных COVID-19) показали, что общая смертность у реципиентов с ТП, инфицированных COVID-19, составила 16% [36]. Заслуживают внимание данные о том, что уровень смертности у онкологических больных COVID-19 выше, чем у неонкологических пациентов [37].

Рекомендации Глобального общества по изучению печени [36–38] в отношении пациентов с ХЗП, реципиентов с ТП и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) представлены в **табл. 1**.

Заключение

Поскольку в настоящее время не существует эффективных гепатопротекторов, важно не отвлекаться на минимально повышенный уровень ферментов печени и сосредоточиться на общем лечении и поддерживающей терапии [44]. Статистические данные свидетельствуют о том, что 2–11% пациентов одновременно страдают заболеваниями печени и COVID-19 [45]. Пожилые пациенты с COVID-19 и другими заболеваниями, такими как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия и НАЖБП, более подвержены повреждению печени. Стоит отметить, что терапевтические препараты могут быть гепатотоксичными, особенно у пациентов с ХЗП. Кроме того, пациенты, принимающие иммунодепрессанты, должны находиться под тщательным наблюдением из-за развития возможных лекарственных взаимодействий [46, 47]. Следует учитывать, что значительная часть выписанных пациентов с COVID-19 имеют аномальные показатели функциональных проб пе-

чени даже через 2 мес наблюдения [47]. Настораживают данные о возможном увеличении потребления алкоголя, наркотиков и лиц с ожирением после эпидемии, что может способствовать дальнейшему развитию и прогрессированию ХЗП [48, 49]. Особого внимания заслуживают данные о том, что тяжесть течения COVID-19 не зависит от лечения ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II. Кроме того, у пациентов, получавших другие антигипертензивные средства, не отмечено существенных различий в проявлении инфекции SARS-CoV-2 по сравнению с пациентами, получавшими ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II [50, 51].

Снижение доступности плановой медицинской помощи, увеличение коечного фонда в отделениях интенсивной терапии и измененные графики приоритетов уже оказывают негативное влияние на пациентов с ХЗП, ожидающих ТП [52]. Косвенные последствия пандемии, по-видимому, могут иметь серьезные последствия для пациентов с повреждением печени, препятствуя стандартной клинической помощи и создавая условия, способствующие развитию дополнительных ХЗП.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все

авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

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

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

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

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

Список сокращений

АИГ – аутоиммунный гепатит
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ВГ-В – вирусный гепатит В
ВГ-С – вирусный гепатит С
ИЛ – интерлейкин

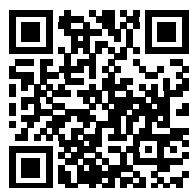
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ТП – трансплантация печени
ХЗП – хроническое заболевание печени
ЦП – цирроз печени
SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) – коронавирус 2, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Coronavirus disease (COVID-19). Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed: 28.09.2020.
2. Marasco G, Lenti MV, Cremon C, et al. Implications of SARS-CoV-2 infection for neurogastroenterology. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(3):e14104. DOI:10.1111/nmo.14104
3. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol.* 2014;61(6):1385-96. DOI:10.1016/j.jhep.2014.08.010
4. Маев И.В., Осадчук М.М., Осадчук М.А., Миронова Е.Д. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет в контексте «диабетической болезни печени»: возможности ассоциированной терапии. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020;15(4):586-93 [Maev IV, Osadchuk MM, Osadchuk MA, Mironova ED. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes in the context of diabetic liver disease: possibilities of associated therapy. *Medical News of North Caucasus.* 2020;15(4):586-93 (in Russian)]. DOI:10.14300/mnnc.2020.15141
5. Wang Y, Liu S, Liu H, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol.* 2020;73(4):807-16. DOI:10.1016/j.jhep.2020.05.002
6. Francque SM, Marchesini G, Kautz A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Rep.* 2021;3(5):100322. DOI:10.1016/j.jhepr.2021.100322
7. Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):457-60. DOI:10.1007/s11427-020-1637-5
8. Loganathan S, Kuppusamy M, Wankhar W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): COVID 19 gate way to multiple organ failure syndromes. *Respir Physiol Neurobiol.* 2021;283:103548. DOI:10.1016/j.resp.2020.103548
9. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020;15(3):359-86. DOI:10.1007/s11481-020-09944-5
10. Castelli V, Cimini A, Ferri C. Cytokine Storm in COVID-19: "When You Come Out of the Storm, You Won't Be the Same Person Who Walked in." *Front Immunol.* 2020;11:2132. DOI:10.3389/fimmu.2020.02132
11. Tian D, Ye Q. Hepatic complications of COVID-19 and its treatment. *J Med Virol.* 2020;92(10):1818-24. DOI:10.1002/jmv.26036
12. Li Y, Xiao SY. Hepatic involvement in COVID-19 patients: Pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J Med Virol.* 2020;92(9):1491-4. DOI:10.1002/jmv.25973
13. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2327-36. DOI:10.1056/NEJMoa2007016
14. Chen C, Zhang Y, Huang J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Front Pharmacol.* 2021;12:683296. DOI:10.1101/2020.03.17.20037432
15. Резник Е.В., Юдин Д.В., Гудилова Ю.Ю., и др. Лекарственное поражение печени иммуномодулирующим препаратом растительного происхождения. *Терапевтический архив.* 2021;93(8):932-5 [Reznik EV, Yudin DV, Gudilova YuYu, et al. A medicinal liver injury with an immunomodulatory drug of natural origin. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(8):932-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.200975
16. Li J, Fan JG. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2020;8(1):13-7. DOI:10.14218/JCTH.2020.00019
17. 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
18. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569-78. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31022-9
19. Ji D, Qin E, Xu J, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol.* 2020;73(2):451-3. DOI:10.1016/j.jhep.2020.03.044
20. Faruqi S, Okoli FC, Olsen SK, et al. Cholangiopathy After Severe COVID-19: Clinical Features and Prognostic Implications. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(7):1414-25. DOI:10.14309/ajg.0000000000001264
21. Zhang Y, Zheng L, Liu L, et al. Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. *Liver Int.* 2020;40(9):2095-103. DOI:10.1111/liv.14455
22. Effenberger M, Grander C, Fritsche G, et al. Liver stiffness by transient elastography accompanies illness severity in COVID-19. *BMJ Open Gastroenterol.* 2020;7(1):e000445. DOI:10.1136/bmjgast-2020-000445
23. 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(10229):1054-62. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
24. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):428-30. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30057-1
25. YueHua H, ZhiLiang G. Study of the relationship SARS and hepatitis virus B. *J Clin Hepatol.* 2003;19(6):342-3. Available at: <http://www.lcgdbzz.org/en/article/id/LCGD200306010>. Accessed: 24.01.2022.
26. Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infectio. *bioRxiv*. Published online 2020. DOI:10.1101/2020.02.03.931766

27. Lippi G, de Oliveira MHS, Henry BM. Chronic liver disease is not associated with severity or mortality in Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33(1):114-5. DOI:10.1097/MEG.0000000000001742
28. Huang W, Li C, Wang Z, et al. Decreased serum albumin level indicates poor prognosis of COVID-19 patients: hepatic injury analysis from 2,623 hospitalized cases. *Sci China Life Sci.* 2020;63(11):1678-87. DOI:10.1007/s11427-020-1733-4
29. Targher G, Mantovani A, Byrne CD, et al. Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores. *Gut.* 2020;69(8):1545-7. DOI:10.1136/gutjnl-2020-321611
30. Буверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени без ожирения: проблема, ожидающая решения. *Терапевтический архив.* 2017;89(12):226-32 [Bueverov AO, Bogomolov PO. Nonalcoholic fatty liver disease without obesity: the problem to be solved. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2017;89(12):226-32 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20178912226-232
31. Iavarone M, D'Ambrosio R, Soria A, et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *J Hepatol.* 2020;73(5):1063-71. DOI:10.1016/j.jhep.2020.06.001
32. Bajaj JS, Garcia-Tsao G, Biggins SW, et al. Comparison of mortality risk in patients with cirrhosis and COVID-19 compared with patients with cirrhosis alone and COVID-19 alone: multicentre matched cohort. *Gut.* 2021;70(3):531-6. DOI:10.1136/gutjnl-2020-322118
33. Marjot T, Moon AM, Cook JA, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol.* 2021;74(3):567-77. DOI:10.1016/j.jhep.2020.09.024
34. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):368-70. DOI:10.1016/j.jmii.2020.03.005
35. Barbara G, Wang B, Stanghellini V, et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2007;132(1):26-37. DOI:10.1053/j.gastro.2006.11.039
36. Polak WG, Fondevila C, Karam V, et al. Impact of COVID-19 on liver transplantation in Europe: alert from an early survey of European Liver and Intestine Transplantation Association and European Liver Transplant Registry. *Transpl Int.* 2020;33(10):1244-52. DOI:10.1111/tri.13680
37. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discov.* 2020;10(7):935-41. DOI:10.1158/2159-8290.CD-20-0516
38. Fix OK, Hameed B, Fontana RJ, et al. Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology.* 2020;72(1):287-304. DOI:10.1002/hep.31281
39. Ekpanyapong S, Bunchorntavakul C, Reddy KR. COVID-19 and the Liver: Lessons Learnt from the EAST and the WEST, A Year Later. *J Viral Hepat.* 2022;29(1):4-20. DOI:10.1111/jvh.13590
40. Boettler T, Marjot T, Newsome PN, et al. Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic. *JHEP Rep.* 2020;2(5):100169. DOI:10.1016/j.jhepr.2020.100169
41. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep.* 2020;2(3):100113. DOI:10.1016/j.jhepr.2020.100113
42. APASL Covid-19 Task Force, Lau G, Sharma M. Clinical practice guidance for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: APASL expert panel consensus recommendations. *Hepatol Int.* 2020;14(4):415-28. DOI:10.1007/s12072-020-10054-w
43. Major Updates to COVID-19 Clinical Insights Document. Available at: <https://www.aasld.org/sites/default/files/2020-04/COVID19-ClinicalInsightsUpdates-4162020.pdf>. Accessed: 16.04.2020.
44. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(6):529-30. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30084-4
45. Zuo Y, Estes SK, Ali RA, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med.* 2020;12(570):eabd3876. DOI:10.1126/scitranslmed.abd3876
46. Mao R, Liang J, Shen J, et al. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):425-7. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30076-5
47. An YW, Song S, Li WX, et al. Liver function recovery of COVID-19 patients after discharge, a follow-up study. *Int J Med Sci.* 2021;18(1):176-86. DOI:10.7150/ijms.50691
48. Pawlotsky JM. COVID-19 and the liver-related deaths to come. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(9):523-5. DOI:10.1038/s41575-020-0328-2
49. Da BL, Im GY, Schiano TD. Coronavirus Disease 2019 Hangover: A Rising Tide of Alcohol Use Disorder and Alcohol-Associated Liver Disease. *Hepatology.* 2020;72(3):1102-8. DOI:10.1002/hep.31307
50. Cai Q, Huang D, Yu H, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 2020;73(3):566-74. DOI:10.1016/j.jhep.2020.04.006
51. Cichoż-Lach H, Michalak A. Liver injury in the era of COVID-19. *World J Gastroenterol.* 2021;27(5):377-90. DOI:10.3748/wjg.v27.i5.377
52. Lembach H, Hann A, McKay SC, et al. Resuming liver transplantation amid the COVID-19 pandemic. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(8):725-6. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30187-4

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.01.2022



OMNIDOCUTOR.RU

Фиброз легких у больных, перенесших COVID-19

А.Г. Чучалин✉

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

Аннотация

Пандемия вирусного инфекционного заболевания, вызванная SARS-CoV-2, поразила свыше 500 млн человек и стала причиной смерти свыше 6 млн. Это официальные данные, которые приводит Всемирная организация здравоохранения на конец мая 2022 г. Среди лиц, переболевших COVID-19, довольно часто встречается постковидный синдром. Разрозненные эпидемиологические исследования по постковидному синдрому, тем не менее, свидетельствуют о его высокой актуальности. Одним из проявлений постковидного синдрома является развитие фиброза легких (ФЛ). Данная статья посвящена анализу литературных данных по эпидемиологии, иммуноморфологии, а также рентгеноморфологическим и функциональным характеристикам ФЛ у больных с постковидным синдромом. Обращено внимание на различные фенотипы постковидного синдрома и частоту развития ФЛ, который, как показывает клиническая практика, наиболее часто встречается у лиц, перенесших COVID-19 в тяжелой форме. В данной статье подробно рассматриваются молекулярно-биологические и иммунологические механизмы развития ФЛ. Фибротический процесс легочной паренхимы не является ранним проявлением болезни, как правило, рентгеноморфологические признаки этого патологического процесса развиваются после 4 нед от начала острых проявлений вирусной инфекции. К характерным признакам ФЛ относят те, которые свидетельствуют о процессе ремоделирования легочной ткани: объемное уменьшение легких, «сотовая» дегенерация паренхимы легких, бронхоэктазы и тракционные бронхиолэктазы. Процесс ремоделирования легочной ткани в процессе фиброзобразования сопровождается нарушением легочной функции, особенно чувствительным тестом функциональных расстройств является снижение диффузионной способности легочной ткани. Поэтому в процессе наблюдения за больными с постковидным синдромом рекомендуется динамическое исследование вентиляционной функции легких. Основным клиническим проявлением ФЛ является одышка, возникающая при минимальной физической нагрузке. Одышка отражает и другую важную сторону фиброзного ремоделирования легочной паренхимы – нарушается диссоциация кислорода, что свидетельствует о нарушении газообменной функции легких. Общепринятых методов лечения ФЛ при постковидном синдроме нет. В литературе рассматриваются такие подходы, как возможность назначения антифибротической терапии, гиалуронидазы и медицинских газов: термического гелия, оксида азота и атомарного водорода. В статье обращается внимание на нерешенные вопросы постковидного ФЛ у лиц, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: фиброз легких, COVID-19, SARS-CoV-2, постковидный синдром, одышка, ремоделирование легочной ткани, гипоксия, антифибротическая терапия

Для цитирования: Чучалин А.Г. Фиброз легких у больных, перенесших COVID-19. Терапевтический архив. 2022;94(11):1333–1339. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201943

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Pulmonary fibrosis in patients with COVID-19: A review

Alexander G. Chuchalin✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The viral infectious disease pandemic caused by SARS-CoV-2 has affected over 500 million people and killed over 6 million. This is the official data provided by the WHO as of the end of May 2022. Among people who have recovered from COVID-19, post-COVID syndrome is quite common. Scattered epidemiological studies on post-COVID syndrome, however, indicate its high relevance. One of the manifestations of post-COVID syndrome is the development of pulmonary fibrosis (PF). This article is devoted to the analysis of literature data on epidemiology, immunomorphology, as well as X-ray morphological and functional characteristics of PF in patients with post-COVID syndrome. Attention is drawn to the various phenotypes of the post-COVID syndrome and the incidence of PF, which, as clinical practice shows, is most common in people who have had severe COVID-19. This article discusses in detail the molecular biological and immunological mechanisms of PF development. The fibrotic process of the lung parenchyma is not an early manifestation of the disease; as a rule, radiomorphological signs of this pathological process develop after four weeks from the onset of acute manifestations of a viral infection. The characteristic signs of PF include those that indicate the process of remodulation of the lung tissue: volumetric decrease in the lungs, “cellular” degeneration of the lung parenchyma, bronchiectasis and traction bronchiolectasis. The process of remodulating the lung tissue, in the process of fibrosis, is accompanied by a violation of the lung function; a particularly sensitive test of functional disorders is a decrease in the diffusion capacity of the lung tissue. Therefore, in the process of monitoring patients with post-COVID syndrome, a dynamic study of the ventilation function of the lungs is recommended. The main clinical manifestation of PF is dyspnea that occurs with minimal exertion. Shortness of breath also reflects another important aspect of fibrous remodulation of the lung parenchyma – oxygen dissociation is disturbed, which reflects a violation of the gas exchange function of the lungs. There are no generally accepted treatments for PF in post-COVID syndrome. The literature considers such approaches as the possibility of prescribing antifibrotic therapy, hyaluronidase, and medical gases: thermal helium, nitric oxide, and atomic hydrogen. The article draws attention to the unresolved issues of post-covid PF in people who have had COVID-19.

Keywords: pulmonary fibrosis, COVID-19, SARS-CoV-2, post-COVID syndrome, dyspnea, pulmonary remodeling, hypoxia, antifibrotic therapy

For citation: Chuchalin AG. Pulmonary fibrosis in patients with COVID-19: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(11):1333–1339. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201943

Информация об авторе / Information about the author

✉ Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук., проф., зав. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», председатель правления Российского респираторного общества. Тел.: +7(499)780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5070-5450

✉ Alexander G. Chuchalin. E-mail: pulmomoskva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5070-5450

Фиброз легких (ФЛ) следует рассматривать как патологический процесс, который характеризуется разрастанием фиброзно-рубцовой ткани в паренхиме легких; патологическим изменением, ремоделирующим легочную ткань, предшествует депозиция коллагена в экстрацеллюлярном пространстве. Газообменная функция альвеол-капиллярной мембраны нарушается с разрастанием фиброзной ткани: снижается ее диффузионная способность по кислороду и задерживается элиминация углекислоты, формируется гипоксемия – основной патогенетический признак ФЛ. Необходимо подчеркнуть гетерогенность клинических проявлений ФЛ, он встречается при обширной группе интерстициальных заболеваний легких. Некоторые заболевания, которые относят к группе интерстициальных, имеют хорошо очерченную этиологию, патогенез и методы лечения. Однако следует особо подчеркнуть многоликость ФЛ, в качестве примера можно привести ФЛ при системной склеродермии и саркоидозе. Особое место в группе интерстициальных заболеваний легких отведено идиопатическому легочному фиброзу. В настоящее время мы не знаем причины, которая приводит к развитию этой формы патологии легких, и обстоятельств, предшествующих развитию рецидива заболевания. Болезнь носит прогрессирующий характер и часто бывает причиной смерти больного человека. Идиопатический легочный фиброз по течению сравнивают с онкологическими заболеваниями; срок жизни больных не превышает 4 лет после того, как установлен диагноз.

Данная статья посвящена фенотипу ФЛ, который связан с перенесенной вирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. По данным Всемирной организации здравоохранения, на конец мая 2022 г. в мире заболели COVID-19 свыше 522 млн человек, из которых умерли 6 млн [1]. Возникает вопрос: у какого процента больных из этой многочисленной группы развивается ФЛ?

В данной работе последовательно рассматриваются определение ФЛ, эпидемиология, молекулярно-биологические механизмы развития ФЛ, роль гипоксемии и гипероксии, генетическая предрасположенность к развитию ФЛ, рентгеноморфологическая характеристика ФЛ и перспективные методы лечения.

Определение ФЛ

Определение ФЛ носит описательный характер и включает 3 ключевых положения данного патологического процесса. Во-первых, с позиции клинициста эта категория больных характеризуется как больные с одышкой, описаны особенности одышки при ФЛ, речь о которой пойдет ниже. Во-вторых, у больных с ФЛ своеобразный паттерн респираторного цикла и, наконец, в-третьих, при имидж-диагностике выявляются характерные симптомы [2].

Эпидемиология ФЛ при постковидном синдроме

Восстановить объективную картину распространения ФЛ у лиц, переносящих COVID-19, достаточно сложно, одной из причин до недавнего времени являлось отсутствие четкого определения постковидного синдрома. В настоящее время выделяют несколько состояний постковидного периода, для каждого из которых характерны свои клинические проявления. Наиболее часто ФЛ наблюдается у лиц, перенесших тяжелую форму болезни, некоторым из них проводилась искусственная вентиляция легких в условиях реанимационного отделения. Состояние данной группы больных в постковидный период рассматривают как синдром постинтенсивной терапии, он является в какой-то степени аналогом посттрав-

матического синдрома, описанного военными врачами. Другим фенотипом постковидного синдрома является затяжное течение COVID-19, диагностическим критерием данного состояния выступает персистенция симптомов вирусного заболевания сроком более чем 4 нед от начала болезни. Наконец, под постковидным синдромом понимают персистенцию таких клинических проявлений болезни, как кашель, одышка, мышечные боли, снижение толерантности к физическим нагрузкам, депрессия и другие, которые наблюдаются на протяжении последних 3 мес от начала заболевания. ФЛ описан и как фульминантная форма синдрома, развившегося в первые недели от начала вирусного заболевания. Таким образом, острый респираторный дистресс-синдром, пневмония, персистенция вируса SARS-CoV-2 и гипоксемия играют ведущую патогенетическую роль в фенотипировании ФЛ.

ФЛ стал уже обсуждаться при эпидемии SARS (2002 г.) и MERS (2012 г.). Пятнадцатилетнее наблюдение над лицами, перенесшими вирусное заболевание, позволило сделать выводы о том, что фиброзные изменения в легких сохранялись на протяжении как минимум 2 лет и коррелировали со снижением диффузионной способности легких [3]. Предполагается, что ФЛ при COVID-19 встречается чаще, чем при предшествующих эпидемиях, вызванных мутуирующими штаммами коронавируса. Причина, которая может объяснить более частое распространение ФЛ у больных COVID-19, лежит в тяжести клинического течения данной пандемии. Так, С. Wu и соавт. [4] в контексте текущей пандемии указывают, что вирусная пневмония развилась у 40% больных и у 20% она осложнилась развитием респираторного дистресс-синдрома. Большую роль играет мониторинг вентиляционной функции легких и проведение диффузионного теста. Согласно рекомендациям Британского общества пульмонологов рекомендуется проводить функциональные легочные тесты через 3 мес после перенесенного вирусного заболевания [5].

Ведущую роль в распознавании ФЛ играет имидж-диагностика. В настоящее время результату исследований имидж-диагностики на разных этапах развития COVID-19 принадлежит значительное число работ. Одной из первых явилась публикация китайских авторов Z. Ye и соавт. [6]. Такие рентгенологические феномены, какими являются «матовое стекло», ретикуляция легочной ткани и даже консолидации, могут сохраняться после перенесенной инфекции в течение года. Особое место занимают феномены фиброза легочной ткани и развитие бронхоэктазов и тракционных бронхоиоэктазов. Актуальным с позиции эпидемиологического исследования является сопоставление данных клинических наблюдений с данными функциональными и имидж-диагностики. В московском здравоохранении накоплен уникальный опыт: создана единая база данных больных, прошедших лечение в стационарах и поликлиниках города за прошедшие 2 года пандемии. При всей сложности поставленной проблемы сегодня можно утверждать, что ФЛ является одной из ведущих клинических проблем лиц, перенесших COVID-19. По данным эпидемиологического исследования, проведенного во Франции, легочный фиброз отмечен у 13% лиц, перенесших COVID-19 [7].

С середины 1960-х годов активно исследуется роль коронавирусной инфекции в человеческой популяции. Распространение вирусного заболевания приходилось, как правило, на осенний период; описаны такие возбудители, как HCoV229E, HCoVOC43, HCoV L69, HCoV53U1. Клиническое проявление коронавирусной инфекции, вызванное указанными сезонными штаммами, проявлялось симптомами острого простудного заболевания. При инвазии ко-

ронавируса и риновируса часто регистрировалось поражение слизистой носа: ринорея, отек слизистой носа. Новые возбудители коронавирусной инфекции SARS1 и SARS2 идентифицированы в 2002 г., когда на юге Китая началась вспышка атипичной пневмонии. В последующем в 2012 г. в Саудовской Аравии возникла вспышка новой коронавирусной инфекции, возбудителем которой оказался новый штамм – MERS. Наконец, текущая пандемия характеризуется спектром новых возбудителей коронавирусной инфекции. Изначально в декабре 2019 г. в китайском городе Ухань (Wuhan) выделен штамм SARS-CoV-2, в последующем при развитии пандемии идентифицированы Alpha, Delta и, наконец, Omicron. В течение 2022 г. стали циркулировать его субварианты: BA.1, BA.2, BA.2.12.1. Начиная с апреля текущего года и в последующие месяцы доминируют субварианты: BA.4 и BA.5. Они характеризуются высокой трансмиссией, коротким инкубационным периодом (1–2 дня) и способностью «ускользнуть» от защитных иммунологических механизмов хозяина, что побудило обозначать их как стелс-вирусы (stealth viruses).

Молекулярно-биологические механизмы репликации коронавирусов

Молекулярно-биологические механизмы репликации вируса SARS-CoV-2 являются областью интенсивного научного исследования. Короткий инкубационный период, который распространяется на первые дни инфицирования, заканчивается репликацией вируса в эпителиальных клетках слизистой носа. Биологической мишенью являются те клетки, на апикальной части которых экспрессирован ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2). Установлено, что АПФ-2 играет важную роль в регуляции системы ренин–ангиотензин. Высокая плотность АПФ-2 приходится на нейроэпителий слизистой носа. Потеря обоняния отражает нейровоспалительный процесс, в который вовлекается nervus olfactorius. Некоторые пациенты отмечали изменения вкусовых восприятий, что может быть связано с воспалительным процессом вкусовых луковиц nervus vagus, nervus glossopharyngeus. Первые клинические проявления болезни свидетельствуют о воспалительном процессе верхнего отдела дыхательных путей, включая орофарингеальную область. Однако через 7–9 дней от начала первых признаков острого инфекционного заболевания воспалительный процесс распространяется на нижние отделы дыхательных путей. Больных начинают беспокоить сухой непродуктивный кашель и чувство дискомфорта при дыхании. С позиции молекулярно-биологических процессов этот этап болезни отражает диффузное повреждение альвеолоцитов 2-го типа. Альвеолярный эпителий является биологической мишенью для SARS-CoV-2. В этом патобиологическом процессе заключается разница между сезонными штаммами коронавирусной инфекции и штаммами текущей пандемии, пандемические штаммы в отличие от своих предшественников имеют сродство к эпителиальным клеткам дистального отдела дыхательных путей. Диффузное повреждение альвеолоцитов 2-го типа сопровождается нарушением диффузии кислорода через альвеол-капиллярную мембрану, что и является первичной причиной развития гипоксемии. На этом этапе развития патологического процесса фиброобразование не играет существенной роли в патогенезе заболевания. ФЛ наступает несколько позже. Проникновение вирусных частиц SARS-CoV-2 через альвеол-капиллярную мембрану изначально в сосуды малого круга кровообращения и в последующем в системное кровообращение знаменует этап вирусемии. На этом этапе биологической мишенью

SARS-CoV-2 является эндотелиоцит, который так же, как и эпителий дыхательных путей, имеет высокую экспрессию АПФ-2. В работе Л.И. Бурычковой и соавт. [8] продемонстрирована массовая гибель эндотелиоцитов у больных COVID-19. В норме в 1 мл³ крови находится 4–6 эндотелиоцитов, тогда как у больных COVID-19 их количество превышает 500–600 клеток и, как показали авторы, большинство из них являются апоптотическими клетками. С гибелью эндотелиоцитов происходит нарушение микроциркуляции, проявляющееся в замедлении кровотока по капиллярам, венам и артериолам, что в свою очередь является причиной образования микротромбов. Коагулопатия при COVID-19 является другой причиной, усугубляющей гипоксемические расстройства. Нарастающая гипоксия приводит к гипоперфузии пораженных органов и тканей, формируется анаэробный тип метаболизма; концентрация лактата превышает физиологические параметры, отражая ишемию органов и тканей больного человека.

Процесс фиброобразования легочной паренхимы не является инициальным звеном в патогенезе COVID-19. Как правило, ФЛ наблюдается по истечении 2 нед от начала заболевания. Описаны единичные наблюдения фульминантного развития ФЛ, причина столь стремительного развития фиброза остается неясной. Пролиферации фибробластов и их дифференцировке в миофибробласты предшествует диффузное повреждение альвеолоцитов 2-го типа, а также эндотелиоцитов, что наступает во временном отношении несколько позже. В альвеолярном пространстве депонируется значительное количество гиалуроновой кислоты. При проведении имидж-диагностики этот этап болезни характеризуется формированием феномена «матового стекла». Диффузное повреждение альвеолоцитов, нарушение функции альвеол-капиллярной мембраны, гибель эндотелиоцитов и, наконец, депонирование гиалуроновой кислоты в альвеолярном пространстве являются ведущими патогенетическими механизмами в формировании гипоксемии на начальном этапе развития болезни.

Депонирование гиалуроновой кислоты играет важную роль в формировании иммунной системы легких, которая реагирует на изменившийся гемостаз легочной ткани [9]. Макрофагическая система легочной ткани характеризуется гетерогенностью популяции этих клеток. Так, выделяют альвеолярные, интерстициальные и резидуальные макрофаги. В процессе ФЛ патогенетическую роль играют эффект повреждения альвеолоцитов 2-го типа и процесс депонирования гиалуроновой кислоты. Следующим звеном фибротического процесса является пролиферация фибробластов, которая становится прогрессирующей при снижении активности CD44. В этих условиях происходит дифференцировка фибробластов в миофибробласты. Легочная паренхима теряет эластические волокна, которые заменяются коллагеном и в последующем фиброзной тканью [10].

Фактором риска в развитии ФЛ легких является возраст больных: известно, что с возрастом растет склонность к фиброзным разрастаниям тканей человеческого организма. Возрастной фактор оказывает влияние на активность врожденного иммунитета, восприимчивость к окислительному стрессу и гипоксии органов и тканей [11], также целый ряд других факторов играет патогенетическую роль в процессе фиброобразования.

Генетическая предрасположенность к развитию ФЛ

Генетической предрасположенности отводится роль в предрасположении к вирусной инфекции и развитию

ФЛ. В исследованиях, проведенных J. Xu и соавт. [12], показано, что экспрессия генов *ACE2*, *TMPRSS2*, *ADAM17*, *TIMP3*, *AGT*, *TGFB1*, *VEGFA*, *CTGF*, *FN1* содействует процессу фиброобразования. Однако следует подчеркнуть, что эти же гены принимают участие в фиброобразовании и при других его формах. Подчеркивается особая роль гена *TФР-β*, с функцией которого связывают депонирование гиалуроновой кислоты в экстрацеллюлярном матриксе.

Роль гипоксии и гипероксии в развитии ФЛ

Гипоксия и гипероксия являются факторами, с которыми связывают развитие ФЛ. В процессе фиброгенеза большая роль отводится трансформирующему фактору роста β (ТФР- β). Продукция гиалуроновой кислоты фибробластами возрастает при гипоксии [13]. Известно несколько изоформ ТФР- β , с синтезом гиалуроновой кислоты связана 3-я изоформа.

Гипоксия модифицирует и другие цитокины, в процессе пролиферации фибробластов большая роль отводится фактору роста тромбоцитов. С этим цитокином связана стимуляция продукции фибробластами гликозаминогликанов и последующей их дифференцировки в миофибробласты. Биологическая активность фибробластов и миофибробластов приводит к отложению коллагена в экстрацеллюлярном пространстве, что является ключевым процессом фиброобразования.

COVID-19, как указывалось выше, более чем в 20% случаев осложняется развитием респираторного дистресс-синдрома, ведущим патогенетическим развитием его являются гипоксия, последующая ишемия и гипоперфузия органов и тканей человеческого организма. У этой тяжелой группы больных проводится комплекс реанимационных мероприятий, включая и искусственную вентиляцию легких. Легочная паренхима не только повреждена из-за гипоксии, но и подвержена гипероксическому воздействию, которого порой невозможно избежать при проведении искусственной вентиляции легких. Судьба больных, выживших после развития респираторного дистресс-синдрома, является областью специального исследования, в клинической практике применяют для описания этой группы больных термин постинтенсивного синдрома. ФЛ у них встречается чаще, чем среди других больных с другими формами постковидного синдрома [14].

Роль иммунных нарушений в развитии ФЛ

В патогенезе COVID-19 состоянию иммунной системы отводится одно из центральных мест. При постковидном синдроме описаны пациенты, у которых не только отмечалась вирусемия SARS-CoV-2, но также регистрировалась активация латентной вирусной инфекции герпетической группы. Y. Su и соавт. [15] опубликовали данные о множественной вирусемии у больных с тяжелыми формами COVID-19. Так, геномные копии цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр обнаружены у этой категории больных; в течение года регистрировались антитела-свидетели [16]. В большом проценте случаев отмечалась низкая концентрация интерферона, что, возможно, является одним из факторов, обуславливающих множественную вирусемию. Дисрегуляция иммунной системы может стать причиной появления аутоантител у больных COVID-19 [17]. Авторы установили, что у больных COVID-19 обнаруживается спектр аутоантител: La/ss-B, Ro/SS-A, Jo-1, P1, U1-snRNP. Аутоантитела, свидетельствующие об иммунопатологическом процессе, могут объяснить целый ряд клинических

феноменов: коагулопатию, коронарит, эндотелит и целый ряд других проявлений при постковидном синдроме.

Вирусная инфекция оказывает иммуносуппрессирующий эффект на приобретенный и врожденный иммунитет. Стремительная репликация SARS-CoV-2 происходит в условиях супрессии мукозального иммунитета. Существующие вакцины в основном оказывают иммуностимулирующий эффект на приобретенный иммунитет. Ведутся научные разработки по конструкции вакцин для регуляции врожденного и мукозального иммунитета. Особое место занимает участие иммунной системы в процессе фиброобразования. Уже выше обсуждалась роль макрофагальной системы, а именно популяции макрофагов-M2, в процессе пролиферации фибробластов. Диффузное повреждение альвеолоцитов 2-го типа, наступающее вследствие инвазии SARS-CoV-2, приводит к активации иммунной системы. Депонированию гиалуроновой кислоты предшествует активация CD44, кислота является для них лигандом.

CD44 представляет семейство гликопротеинов, которые экспрессированы на различных клетках и тканях: гемопозитические клетки, эпителиальные, эндотелиальные и мезодермальные клетки. CD44ss известна как стандартная форма, она участвует в формировании биологического сигнала в процессе активации Т-лимфоцитов. CD44ss принимает участие в процессе адгезии Т- и В-лимфоцитов, а также стимулирует продукцию фактора некроза опухоли. CD44ss участвуют в процессе онкогенеза и в развитии аутоиммунных реакций, например изучена их роль при ревматоидном полиартрите [18].

Рентгеноморфологические изменения при COVID-19

В диагностическом алгоритме COVID-19 одно из центральных мест принадлежит рентгеноморфологическим признакам заболевания. С появлением таких признаков COVID-19, как лихорадка, сухой и непродуктивный кашель и дыхательный дискомфорт, при имидж-диагностике выявляется феномен «матового стекла». Этот рентгенологический признак относят к числу неспецифических заболеваний легочной паренхимы и ее сосудистого русла. Термин введен в оборот экспертами общества Fleischner в 2008 г. [19] и описан как феномен *hazy increase in lung density, not associated with obscuration of the underlying vessels or bronchial walls*. В русскоязычной литературе наибольшее распространение получила интерпретация феномена «матовое стекло», которое дали профессор В.М. Китаев и соавт.: область легочной паренхимы обозначена как область туманного понижения прозрачности. Степень пониженной прозрачности может колебаться от низкой до высокой [20].

Феномен «матовое стекло» встречается при большой группе аутоиммунных заболеваний, онкологических, инфекционных, сердечно-сосудистых, а также при иммунодефицитных состояниях. В альвеолярном пространстве депонируются клетки воспаления, происходит экссудация плазмы, откладываются гиалиновые мембраны. В случаях с COVID-19 речь идет о депонировании на начальных этапах болезни гиалуроновой кислоты и клеток воспаления. Учитывая патогенетическую роль гиалуроновой кислоты в повреждении легочного альвеолярного пространства у больных COVID-19, она может рассматриваться как биологическая мишень для терапевтического применения гиалуронидазы. Феномен «матового стекла» может носить диффузный характер или же центрилобулярный, нодулярный, у ряда больных наблюдается мозаичная аттенуация, описывается феномен «булыжной мостовой» и halo признаков.



Рис. 1. КТ органов грудной клетки у мужчины 42 лет, феномен «матового стекла» носит диффузный характер.

Fig. 1. The chest computed tomography (CT) of a 42-year-old man, the phenomenon of "matte glass" is diffuse.

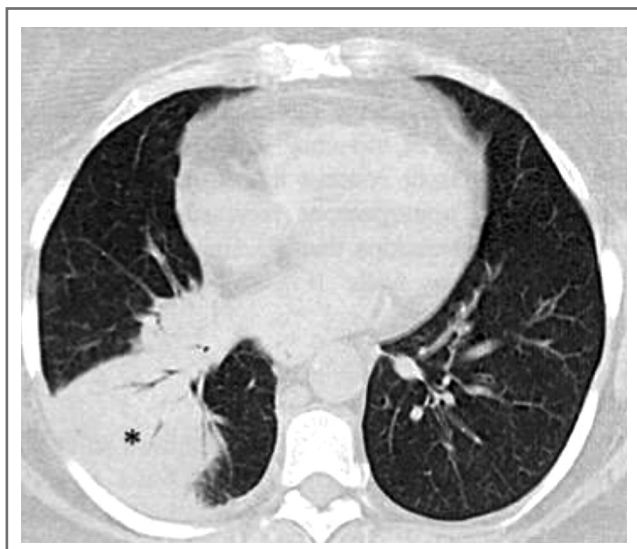


Рис. 2. КТ органов грудной клетки больного COVID-19 на 14-е сутки от начала лихорадочного периода, участки консолидации легочной ткани.

Fig. 2. CT organs of the chest of the patient COVID-19 on the 14th day from the beginning of the feverish period, sections of the consolidation of pulmonary tissue.

На **рис. 1** демонстрируется компьютерная томограмма (КТ) мужчины 42 лет, у которого в последние 2 сут отмечены высокая температура, выраженное общее недомогание, присоединился сухой непродуктивный кашель и дыхательный дискомфорт, положительный тест на SARS-CoV-2. Феномен «матового стекла» на КТ носит диффузный характер.

В случаях прогрессирования заболевания, как правило, это происходит на 12–14-е сутки от начала лихорадочного периода, развивается консолидация воспалительного процесса. Состояние больных COVID-19 прогрессивно ухудшается, и порой развиваются жизнеугрожающие признаки респираторного дистресс-синдрома. На **рис. 2** представлена КТ больного COVID-19 на 14-е сутки от начала лихорадочного периода. В отличие от феномена «матового стекла»

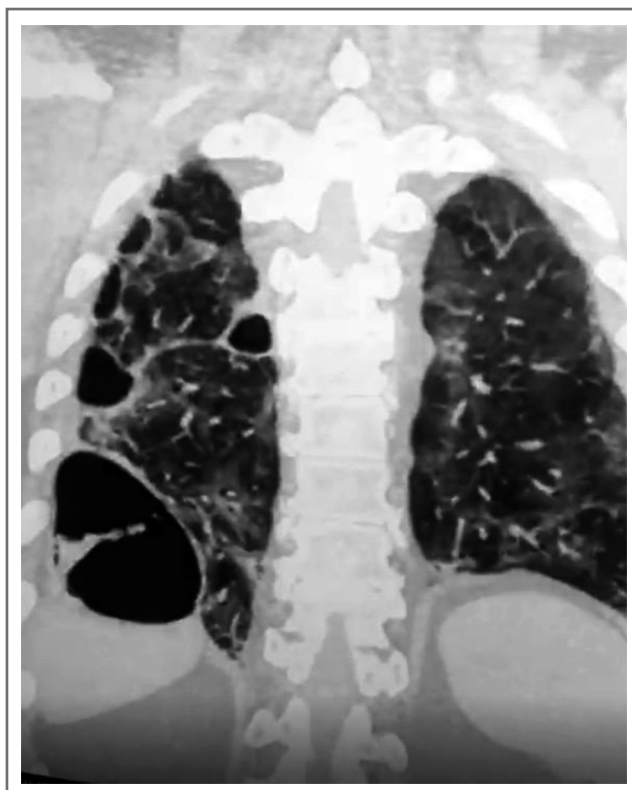


Рис. 3. КТ органов грудной клетки больного, перенесшего в тяжелой форме COVID-19; буллезные изменения на фоне выраженного ФЛ.

Fig. 3. Thoracic CT of patients suffering from severe COVID-19; bulose changes against the background of pronounced pulmonary fibrosis.

в консолидирующей легочной ткани не прослеживаются сосуды и просвет бронхиального дерева. Этот этап болезни связывают с гипериммунной реакцией организма человека и развитием цитокинового шторма, который предшествует респираторному дистресс-синдрому.

ФЛ развивается у больных COVID-19 на 3–4-й неделе от начала лихорадочного периода вирусного инфекционного заболевания. У отдельной группы больных фибротические изменения легочной паренхимы сочетаются с развитием буллезной болезни легких. На **рис. 3** представлено персональное наблюдение за больным, перенесшим в тяжелой форме COVID-19; проводилась искусственная вентиляция легких в течение 10 дней. На КТ можно наблюдать множественные буллы, одна из них – гигантская. В просвете гигантской буллы виден обтурированный тромбом сосуд. Буллезные изменения развились на фоне выраженного ФЛ: объемное уменьшение легочной ткани, множественные тракционные бронхиолоэктазы; процесс ремоделирования легких, вызванный фиброзным процессом и образованием множественных булл.

ФЛ не является ранним проявлением COVID-19 за исключением отдельных наблюдений над больными с фульминантной формой. Как правило, первые признаки фиброза развиваются в конце 4-й недели от начала лихорадочного периода заболевания. Процесс ремоделирования легочной паренхимы характеризуется уменьшением объема легких, которое развивается на фоне возрастающего числе ретенционных бронхиолоэктазов и солевой дегенерации легочной ткани. Таким образом, ФЛ рассматривается как одно из

проявлений постковидного синдрома, формируя определенный фенотип заболевания. Динамика фиброзных изменений при постковидном синдроме различна. Наблюдения над больными с постковидным синдромом свидетельствуют о частичном обратном развитии фиброза. Природа подобных изменений мало изучена, так же как показания к антифибротической терапии у больных COVID-19.

Морфологические изменения у больных COVID-19 носят динамичный изменчивый характер, на протяжении 4–6 нед от начала заболевания эти изменения могут носить феномен «матового стекла», консолидации, развития вирусной пневмонии и, наконец, ФЛ. У ряда больных эта палитра рентген-морфологических изменений дополняется, у ряда больных – буллезными изменениями легочной ткани. Со стороны функционального состояния респираторной системы происходят также динамические изменения. Если на начальных этапах заболевания превалирует нарушение газообменной функции легких, что проявляется гипоксемией, часто резистентной к кислородотерапии, то последующий этап заболевания выявляет рестриктивный тип нарушения вентиляционной функции легких. Биологическим маркером этих нарушений служит снижение диффузионной функции легких, что формирует определенный фенотип синдрома дыхательной недостаточности. Для больных COVID-19, особенно в постковидный период, рекомендуется динамическое измерение диффузионной способности легочной ткани. В клинической практике рекомендуется проводить сопоставление рентген-морфологических изменений с нарушениями газообменной функции легких и сниженными показателями диффузионной способности легочной ткани. Динамическое наблюдение за этой когортой больных выявляет несколько фенотипов постковидного синдрома. Наибольшую тревогу вызывает та группа больных, у которых как нарастают фиброзные изменения легочной паренхимы, так и происходит ухудшение газообменной и вентиляционной функции легких. В клиническом отношении эта группа больных характеризуется значительным снижением толерантности к физическим нагрузкам, что происходит из-за нарастающей степени гипоксемии и даже гипоксии в постковидный период заболевания. Эта группа больных нуждается в активной респираторной поддержке, включая длительную оксигенотерапию, и порой необходимо проводить инвазивную вентиляцию легких. Другой фенотип постковидного периода характеризуется медленным обратным развитием ФЛ. Наконец, третий фенотип характеризуется застывшей картиной как морфологических, так и функциональных изменений в постковидный период. Последние две категории больных нуждаются в проведении современных реабилитационных методов лечения.

Лечение ФЛ при постковидном синдроме

В настоящее время отсутствуют клинические рекомендации по лечению ФЛ у больных с постковидным синдромом, сохраняется сдержанное отношение к антифибротической терапии. В качестве пилотного проводят клиническое исследование эффективности и безопасности гиалуронидазы, а также в качестве респираторной поддержки исследуется роль медицинских газов – термического гелия,

оксида азота и атомарного водорода – в комплексной терапии больных с постковидным синдромом [21, 22].

Заключение

Постковидный синдром является актуальной проблемой современного медицинского сообщества. У значительной части лиц, перенесших COVID-19, развивается ФЛ, его клинические проявления не относятся к ранним признакам коронавирусной инфекции. Одышка, которая может беспокоить больного человека в период начальной вирусемии, не связана с фибротическим ремоделированием легочной паренхимы. Однако одышка, которая может доминировать как один из инвалидизирующих признаков постковидного синдрома, обусловлена чаще всего развитием фибротического процесса легочной паренхимы. Прогнозирование развития ФЛ может быть основано на оценке тяжести тех патологических процессов, которые развиваются у больных COVID-19. Чаще всего ФЛ развивается у тех лиц, у которых тяжелое течение болезни привело к необходимости в качестве респираторной поддержки прибегать к искусственной вентиляции легких, экстракорпоральной мембранной оксигенации и другим методам легочно-сердечной реанимации. Диагностический алгоритм ФЛ основан на данных клинической картины, как выше указывалось, одним из основных признаков является одышка при физической нагрузке. Порой больные не предъявляют жалоб на одышку. На эту клиническую особенность обращено внимание у больных COVID-19, у них отмечается сниженная сатурация кислорода. Одним из объяснений данного феномена является поражение клеток хеморецепторов вирусной инвазией. Для фиброзного процесса легочной паренхимы характерны морфологические изменения, которые при имидж-диагностике выявляются как «сосовая» дегенерация легочной ткани, бронхиолэктазы и объемное уменьшение легочной ткани. Эти рентгеноморфологические изменения коррелируют с нарушением вентиляционной функции легких. Наиболее чувствительным тестом при проведении исследования вентиляционной функции легких, который свидетельствует о фиброзном процессе, является снижение диффузионной способности легких. Терапевтические методы лечения ФЛ при COVID-19 находятся в центре клинических исследований, на сегодняшний день не сформированы клинические рекомендации по лечению ФЛ у этой категории больных.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АПФ-2 – рецептор 2-го типа ангиотензинпревращающего фермента
КТ – компьютерная томограмма

ТФР-β – трансформирующий фактор роста β
ФЛ – фиброз легких

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO: weakly epidemiological update on COVID-19. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---25-may-2022>. Accessed: 19.07.2022.
2. Giacomelli C, Piccarducci R, Marchetti L, et al. Pulmonary fibrosis from molecular mechanisms to therapeutic intervention: lessons from post-COVID-19 patients. *Biochem Pharmacol*. 2021;193:114812. DOI:10.1016/j.bcp.2021.114812
3. Mylvaganam RJ, Bailey JI, Sznajder JI, Sala MA. Recovering from a pandemic: pulmonary fibrosis after SARS-COV-2 infection. *Eur Respir Rev*. 2021;30:210194. DOI:10.1183/16000617.0194-2021
4. Wu C, Chen X, Cai Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180:934-43. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.0994
5. Funke-Chambour M, Bridevaux P-O, Clarenbach CF. Swiss recommendation for the follow-up and treatment of pulmonary long COVID. *Respiration*. 2021;100:826-41. DOI:10.1159/000517255
6. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, et al. Chest CT manifestations of new coronaviruses disease 2019: a pictorial review. *Eur Radiol*. 2020;30(8):4381-9. DOI:10.1007/s00330-020-06801-0
7. Frija-Masson J, Debray MP, Boussouar S, et al. Residual ground glass opacities three month after COVID-19 pneumonia correlate to alteration of respiratory function: The post COVID-19 M3 study. *Respir Med*. 2021;184:106435. DOI:10.1016/j.rmed.2021.106435
8. Бурячковская Л.И., Мелькумянц А.М., Ломакин Н.В., и др. Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):469-76 [Buryachkovskaya LI, Melkumyants AM, Lomakin NV, et al. Injury of vascular endothelium and erythrocytes in COVID-19 patients. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):469-76 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.6.200939
9. Lee SN, Seol AY, Ji MS, et al. Role HA in airway goblet cell hyperplasia. *AJRCM*. Articles in press. Published June 09 2022.
10. Cheng P, Li S, Chen H. Macrophages in lung injury, repair and fibrosis. *Cells*. 2021;10:436. DOI:10.3390/cells10020436
11. Wu Y, Goplen N, Sun J. Aging and respiratory viral infection: from acute morbidity to chronic sequelae. *Cell Biosci*. 2021;11:112. DOI:10.1186/s13578-021-00624-2
12. Xu J, Xu X, Jiang L, et al. SARS-CoV-2 induces transcriptional signatures in human lung epithelial cells that promote lung fibrosis. *Respir Res*. 2020;21:182. DOI:10.1186/s12931-020-01445-6
13. Papakonstantinou E, Roth M, Tamm M, et al. Hypoxia differentially enhances the effects of transforming growth factor- β isoforms on the synthesis and secretion of glycosaminoglycans by human lung fibroblasts. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;301:830-7. DOI:10.1124/jpet.301.3.830
14. Sweeney R, McAuley D. Acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2016;388:2416-30. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00578-X
15. Su Y, Yan D, Chen DG, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022;185:881-95. DOI:10.1016/j.cell.2022.01.014
16. Gold JE, Okyay RA, Licht WE, Hurley DJ. Investigation of Long COVID Prevalence and Its Relationship to Epstein-Barr Virus Reactivation. *Pathogens*. 2021;10:763. DOI:10.3390/pathogens10060763
17. Fu Q, Zhang X. From blood to tissue: take a deeper look at B cell in lupus. *Cell Mol Immunol*. 2021;18:2073. DOI:10.1038/s41423-021-00713-9
18. Bourguignon LYW, Zhu D, Zhu H. CD44 isoform-cytoskeleton interaction in oncogenic signaling and tumor progression. *Bioscience*. 1998;3:637-49. DOI:10.2741/a308
19. Hansel DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722. DOI:10.1148/radiol.2462070712
20. Китаев В.М., Белова И.Б., Адович Ю.А., и др. Симптомы матового стекла и его морфологические составляющие. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2016;11(2):80-7 [Kitaev VM, Belova IB, Abovich JuA, et al. Symptom frosted glass and its morphological components. *Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2016;11(2):80-7 (in Russian)].
21. Wajner M, Vargas CR, Amaral AU. Disruption of mitochondrial functions and oxidative stress contribute to neurologic dysfunction in organic acidurias. *Arch Biochem Biophys*. 2020;696:108646. DOI:10.1016/j.abb.2020.108646
22. Шогенова Л.В., Тье Т.Ч., Крюкова Н.О., и др. Ингаляционный водород в реабилитационной программе медицинских работников, перенесших COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):2986 [Shogenova LV, Truong TT, Kryukova NO, et al. Hydrogen inhalation in rehabilitation program of the medical staff recovered from COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2986 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2986

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.07.2022



OMNIDOCTOR.RU

Клинический разбор во врачебной практике и медицинском образовании: истоки и современное состояние

Л.И. Дворецкий✉

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

Аннотация

Приводятся данные об истории возникновения клинического разбора как одной из форм обсуждения больных, которая интегрирует медицинские и образовательные функции. Описано участие в развитии формы клинического разбора крупнейших деятелей медицины – Ж.-М. Шарко, С.П. Боткина, Г.А. Захарьина, В.Н. Виноградова, А.Л. Мясникова, Е.М. Тареева, Н.А. Мухина. Особое внимание в статье уделено клиническому разбору в российском медицинском образовании. Обсуждается роль клинических разборов в формировании клинического мышления у врача и студента.

Ключевые слова: клинический разбор, клиническое мышление, клинический случай, консилиум, Ж.-М. Шарко, С.П. Боткин, Г.А. Захарьин, В.Н. Виноградов, А.Л. Мясников, Е.М. Тареев, Н.А. Мухин

Для цитирования: Дворецкий Л.И. Клинический разбор во врачебной практике и медицинском образовании: истоки и современное состояние. Терапевтический архив. 2022;94(11):1340–1344. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201940

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

HISTORY OF MEDICINE

Clinical case conference in medical practice and education: Origins and current status

Leonid I. Dvoretzky✉

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

Abstract

A genesis of clinical case conference as a form of case discussion that integrates medical and educational functions is presented. The role of the following top figures of medicine in the development of clinical case conference is described: J.-M. Charcot, S.P. Botkin, G.A. Zakharin, V.N. Vinogradov, A.L. Myasnikov, E.M. Tareev, N.A. Mukhin. The article pays special attention to clinical case conference in Russian medical education. The role of clinical case conferences in shaping medical judgment in a clinician and a student is discussed.

Keywords: clinical case conference, medical judgment, clinical case, consilium, J.-M. Charcot, S.P. Botkin, G.A. Zakharin, V.N. Vinogradov, A.L. Myasnikov, E.M. Tareev, N.A. Mukhin

For citation: Dvoretzky LI. Clinical case conference in medical practice and education: Origins and current status. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(11):1340–1344. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201940

С рождением медицины как практической специальности у врачей постоянно возникала потребность обсуждения больных с коллегами для совершенствования диагностики и лечения конкретного пациента. Обращение за помощью и советом к коллегам в интересах больного является одним из ключевых принципов врачевания со времен Гиппократов (460–377 г. до н. э.) [1]. Так зарождался институт врачебных консилиумов, не утративший своей актуальности до настоящего времени. В процессе обсуждения больного высказывались различные суждения, каждый из более опытных врачей неизбежно делился своим личным опытом, а также информацией, полученной от других врачей, из литературы или иных источников. При этом рамки консилиума невольно расширялись, постепенно формировался новый дизайн обсуждения больных, интегрирующий медицинские и образовательные функции. Обсуждаемые в профессиональной среде разнообразные случаи становились достоянием многих врачей, расширяли их клинический кругозор, обогащали опыт и закладывали основы для совершенствования профессиональной компетентности. С появлением первых университетов медицинское образование стало приобретать определенную методологическую

направленность при обучении клиническим дисциплинами, заключающуюся в максимальном приближении обучающегося к больному.

Обсуждение с врачами и студентами истории болезни конкретных больных стало одной из форм обучения клиническим дисциплинам, которая в России получила название клинических разборов (КР). Особое развитие КР стали приобретать в конце XIX в. с возникновением многих медицинских специальностей. Яркое впечатление производили КР основоположника неврологии Жана-Мартена Шарко (1825–1893), назначенного в 1862 г. директором клиник парижского медико-социального учреждения Питье-Сальпетриер, на базе которого в 1882 г. он создал клинику нервных болезней. Проводимые Шарко КР, собиравшие участников не только из Франции, но и других европейских стран [2], не только оставили свой след в клинической медицине, но даже запечатлены на художественных полотнах. Так, на картине французского художника-академиста Андре Бруйе изображен момент КР большой истерией, проводимый Шарко в больнице Сальпетриер. Шарко много занимался изучением проблемы истерии и описал так называемую «истерическую дугу» (поза, которую принимают

Информация об авторе / Information about the author

✉ Дворецкий Леонид Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(916)676-45-45; e-mail: dvoretzki@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

✉ Leonid I. Dvoretzky. E-mail: dvoretzki@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

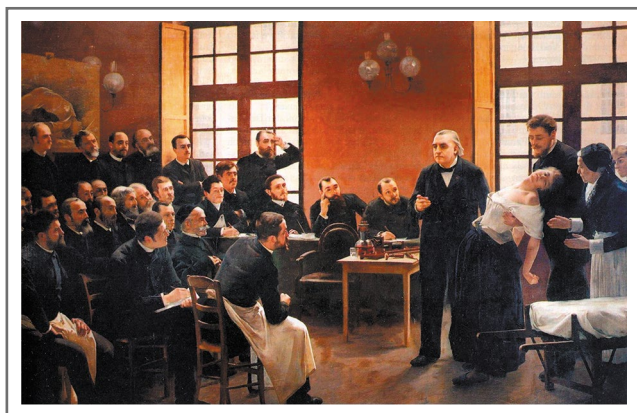


Рис. 1. Пьер-Андре Бруйе. Клинический урок в Сальпетриер. 1887. Париж. Университет Декарта.

Fig. 1. Pierre-André Brouillet. Clinical class at Salpêtrière. 1887. Paris. Descartes University.

больные истерией). Именно в такой позе изображена на картине больная, которую поддерживает ученик Шарко, ставший в 1895 г. его приемником на посту директора клиники нервных болезней в Сальпетриер, известный невролог польского происхождения Йозеф Бабинский (рис. 1).

В это же время в середине XIX в. в России стали проводиться КР, что связано с именами корифеев российской клинической медицины С.П. Боткина и Г.А. Захарьина.

Сергей Петрович Боткин (1832–1889) – основатель петербургской терапевтической школы, впервые в России стал проводить занятия в амбулатории. После работы в клинике он вместе со своими сотрудниками проводил амбулаторный прием в присутствии и при участии молодых врачей, устраивая КР, превращавшиеся порой в импровизированные лекции. КР стал в клинике С.П. Боткина одним из основных методов обучения, распространившийся по другим клиникам России и ставший основным методом в развитии навыков клинического мышления у студентов медицинских институтов, прежде всего курсантов и слушателей Петербургской Военно-медицинской академии [3]. С.П. Боткин на новом методологическом уровне внедрял в практику слова выдающегося русского терапевта М.Я. Мудрова, который писал: «Врачевание состоит не токмо в лечении болезни. Лекарю нужно прежде всего... уразуметь причины, приведшие его тело к хвори... врачевание состоит в лечении самого больного». С.П. Боткин так определял необходимость лечения «не болезни, но больного»: «Индивидуализация каждого случая, основанная на научных данных, составляет задачу клинической медицины и вместе с тем самое твердое основание лечения, направленного не против болезни, а против страдания больного. Частная терапия рисует вам отдельные болезни, указывая на лечение их; клиническая же медицина представляет вам эти болезни на отдельных индивидуумах со всеми особенностями, вносимыми в историю болезни известной индивидуальностью больного... основанием клинической медицины служит подробное исследование данного случая, которое если не всегда будет иметь приложение к лечению в настоящее время, то послужит впоследствии наилучшим материалом для будущей более счастливой терапии» [4]. КР позволяли во многом воплотить боткинские идеи «представить болезни на различных индивидуумах со всеми особенностями», с возможностью «подробного исследования данного случая» и «приложения к лечению». Боткин с гениальной прозорливостью предвидел образовательное значение КР, которые для врачей «послужат впоследствии

наилучшим материалом» по мере приобретения опыта и прогресса медицины [5].

КР, проводимые в Москве, традиционно связаны с общепризнанным главой одной из московских терапевтических школ Григорием Антоновичем Захарьиным (1829–1897). В центре внимания слушателей по-прежнему находился больной с его многочисленными особенностями, которым придавалось приоритетное значение перед лабораторными анализами. «Следите за тем, как пациент жалуется. Иногда ведь в организме еще нет никаких материальных изменений, а больной уже испытывает страдания. Здесь никакие анализы не помогут – нужны лишь опыт и внимание», – внушал своим ученикам Г.А. Захарьин.

В своих знаменитых «Клинических лекциях» С.П. Боткин и Г.А. Захарьин при изложении каждой темы представляли больного с соответствующим заболеванием. При этом пациент не только служил для демонстрации, но и становился предметом подробного обсуждения (особенности течения, диагностики, лечения и т.д.), что стирало условную грань между клинической лекцией и КР. Поэтому КР Боткина превращались в импровизированные лекции, а лекции Захарьина – в КР. В предисловии к своим «Клиническим лекциям» Г.А. Захарьин писал: «...При выборе больных для клинического разбора (а следовательно и для печатных клинических лекций), имея в виду прежде всего интересы своих слушателей, будущих практических врачей, я предпочитаю самые обыкновенные, «ординарные» случаи, как наиболее важные, ибо чаще встречающиеся...» [6]. Наиболее вероятно, что термин КР впервые употребил именно Г.А. Захарьин в предисловии к своим «Клиническим лекциям» («...При выборе больных для клинического разбора...»).

КР в России в XX–XXI вв.

Сохраняя верность захарьинским традициям, факультетская терапевтическая клиника, руководимая во 2-й половине XX столетия известными интернистами (В.Н. Виноградов, З.А. Бондарь), продолжала проводить в процессе обучения КР. Через 100 с лишним лет после издания «Клинических лекций» Г.А. Захарьина КР, проводимые в факультетской терапевтической клинике, опубликованы в виде сборника с подробным описанием клинических случаев (КС). Предисловие к книге в отличие от захарьинского звучит по-иному, отражая другую медицинскую эпоху, другое содержание КР: «...Клинические разборы отражают все традиционные направления работы клиники (пульмонология, кардиология, гастроэнтерология, ревматология, отчасти гематология). Вместе с тем они объединены единством подхода к больному, который, по Г.А. Захарьину, подразумевает «достижение связи всех явлений данного болезненного строя». Представлялось важным сохранить все нюансы диагностического поиска. Многие из представленных в книге случаев уникальны; но и при относительно нередких заболеваниях индивидуализация особенностей пациента делает разборы интересными и поучительными. Особенности разборов в целом стали заметное преобладание инфекционной, иммунной и генетической патологии и широкое использование прижизненной морфологической диагностики» [7].

Важная роль придавалась КР на кафедре терапии и профзаболеваний (ныне кафедра нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова), возглавляемой академиком Е.М. Тареевым (1895–1986), а в последующем – его учеником академиком Н.А. Мухиным (1936–2018). Вот впечатление Н.А. Мухина о КР, проводимых Е.М. Тареевым: «... Впервые я увидел Евгения Михайловича на клиническом

разборе. Помню, меня поразило, как интересно он молчал. Внимательно выслушивал мнения врачей и консультантов, задавал краткие вопросы, касающиеся проявлений болезни у пациента. Новичкам было трудно понять взаимосвязь обсуждаемой болезни и его вопросов, но сотрудники понимали его с полуслова, и даже его молчание интерпретировали соответствующим образом... Меня поражало, как тщательно даже самые небольшие признаки болезни, симптомы, встраивались в общее представление о ней: он считал, что ни один из них нельзя отбрасывать, необходимо пытаться использовать все проявления, чтобы быть ближе к диагнозу...» [8].

Знаменитый канадский клиницист У. Ослер (1845–1919) писал: «Изучать медицину без учебников – все равно, что пускаться в плавание, не имея карты; а изучать медицину без больного – означает вообще не выходить в море». Сходных взглядов придерживался выдающийся российский интернист Е.М. Тареев: «Есть только один путь формирования врача: больной – книга, книга – больной». Н.А. Мухин, ученик и последователь Е.М. Тареева, образно определяет функции и реальные возможности КР: «Клинический разбор в наибольшей степени позволяет заглянуть в книгу непосредственно у постели больного или вновь вернуться в палату, не закрывая интересные страницы» [9]. С этих позиций КР в наибольшей степени интегрирует работу с больным и анализ теоретических материалов, касающихся обсуждаемого пациента («больной с рядом лежащей книгой»). Через почти 150 лет после публикации С.П. Боткиным КС в «Архиве клиники внутренних болезней» (1869–1889) изданы КР на кафедре нефрологии, внутренних и профессиональных болезней, а также на кафедре факультетской терапии, ставшие достоянием современных врачей и студентов. Поистине они стали ценным руководством по клиническому мышлению», по выражению российского клинициста А.В. Ягоды [10].

В 50–60-х годах XX в. автору настоящей статьи, еще в студенческие годы, посчастливилось неоднократно присутствовать на КР кафедры госпитальной терапии 1 МОЛМИ им. И.М. Сеченова (ныне Первый МГМУ им. И.М. Сеченова), возглавляемой академиком А.Л. Мясниковым (1899–1965). КР проводились самим А.Л. Мясниковым и его учеником, а в последующем приемником на посту заведующего кафедрой доцентом В.С. Смоленским (1921–2011); **рис. 2.** Эти КР, всегда собиравшие многих московских врачей, являлись образцом высокого клинического искусства, школой формирования и развития клинического мышления. Клинический опыт врачей обогащался интересными случаями редкой и малоизученной в то время патологии (системная красная волчанка, эндокринные, гематологические и другие заболевания). Вот что писал об этих КР сам А.Л. Мясников в своих мемуарах, изданных посмертно: «Я всегда с удовольствием проводил так называемые клинические разборы. Они систематически проходили и проходят в обоих руководимых мною учреждениях – в клинике (кафедра госпитальной терапии 1 МОЛМИ им. И.М. Сеченова – Л.Д.) и в Институте терапии (по разу в неделю) (А.Л. Мясников возглавлял Институт терапии АМН СССР с 1948 по 1965 г. – Л.Д.). Как правило, они многолюдны, – приходят врачи из различных городских лечебных учреждений; в Институте терапии по средам собирается обычно не менее 200 врачей, в клинике – также около того (включая и студентов). Обычно успеваю осмотреть и обсудить двух-трех больных. Эта форма очень удобна для индивидуального анализа больного – и вместе с тем в нее легко влить относящиеся к данному заболеванию новые данные из литературы и высказать конструктивные и критические замечания. Иной раз мои суждения мне самому кажутся

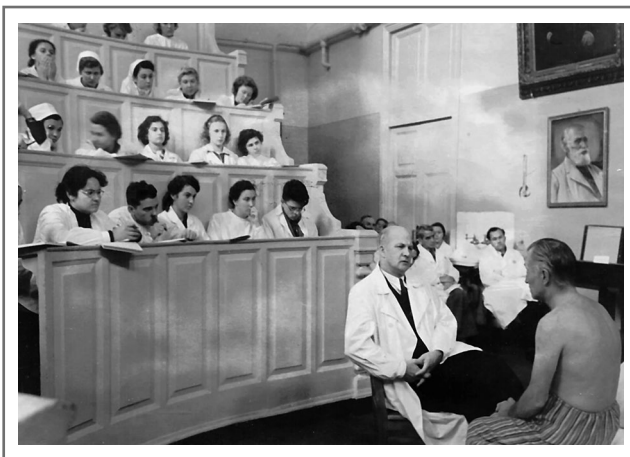


Рис. 2. КР на кафедре госпитальной терапии Первого МОЛМИ им. И.М. Сеченова (ныне Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) проводит академик А.Л. Мясников (50–60-е годы XX в.). (Из личного архива профессора И.Н. Бокарева).

Fig. 2. A clinical case conference at the Department of Hospital Therapy of the First Moscow Order of Lenin Medical Institute named after Sechenov (currently the Sechenov University) conducted by Academician A.L. Myasnikov (1950–60s). (From the personal archive of Professor I.N. Bokarev).

чем-то новым, оригинальным, открывающим перспективы для специальных научных исследований...» [11]. Для многих студентов присутствие на КР становилось новой привлекательной формой обучения, углубляло их интерес к внутренней медицине, а у многих даже определяло в конечном итоге дальнейший выбор медицинской специализации. Эффективности КР несомненно способствовала высокая общечеловеческая культура А.Л. Мясникова, его артистизм, умение сохранить для слушателей клиническую интригу, что создавало зрелищность, привлекало к участию студентов и врачей. Как вспоминал А.Л. Мясников, «...на этих клинических разборах иногда удается ставить "блестящие диагнозы". Я не обольщаюсь в этом отношении. Конечно, для того, чтобы хорошо ставить диагноз, требуется не какая-нибудь специальная интуиция (как об этом часто думают), а прежде всего ум и знания и в особенности свойство ума быстро схватывать все возможности, как бы одновременно вспоминать данные, полученные при исследовании больного, и тут же "примерить" их к данным опыта и знания» [11]. По воспоминаниям присутствовавших, представление больных и обсуждение их заболеваний являлось настолько ярким, оригинальным, что надолго врезалось в память вплоть до особенностей заболевания и даже фамилий пациентов!

Об эмоциональном восприятии КР и их немалой роли в выборе студентами дальнейшей специализации свидетельствуют воспоминания профессора А.В. Ягоды, выпустившего замечательную книгу необычного жанра и названия, содержащую во многом уникальные КС: «Большинство представленных в книге случаев – клинические разборы пациентов из отделений терапевтического профиля, как правило, со студенческой группой, иногда – с несколькими. Нужно видеть студенческие лица в процессе и после этих разборов! Когда говорят, что студент влюбляется в свою специальность, как женщина: через глаза, через уши, в этом доля правды. Мне, например, чтобы полюбить терапию, хватило одного разбора на цикле пропедевтики внутрен-

них болезней, которые блестяще провел Николай Алексеевич Рыбаков» [10].

Значение КР в медицинском образовании

Во многих определениях КР акцент делается на их образовательную функцию и звучит следующим образом: «Интерактивная форма обучения, основной целью которого является приобретение навыков клинического мышления...». С этих позиций КР следует рассматривать как образовательный процесс, каким бы при этом ни являлся предмет разбора (обсуждение диагноза, лечебная тактика, особенности течения заболевания, демонстрация редкого КС, эффективности нового способа лечения и др.). Особенностью КР, в отличие от лекций, является их интерактивность и возможность участия в обсуждении больного каждого из присутствовавших, что с практической точки зрения сближает КР с консилиумом («коллективное творчество врачей», по выражению С.С. Корсакова). «...Именно таким путем – свободного высказывания своих мыслей, предположений, взглядов, – вероятно и создаются предпосылки для формирования школы (будет ли “школа Мясникова”, еще неизвестно, но если будет, то мои клинические разборы в этом должны сыграть немалую роль)» [11]. Эти слова А.Л. Мясникова оказались пророческими – КР, открывшие путь к формированию его школы и позволившие «вырастить» не одно поколение врачей, остаются и по сей день важнейшей формой развития клинического мышления и повышения уровня врачебной компетенции.

Целевое значение КР предусматривает осуществление двух функций – медицинской (диагностика и лечение конкретного больного) и образовательной (развитие клинического мышления у студентов и молодых врачей в процессе обсуждения больного). Накопленный клинический и педагогический опыт проведения КР позволяет определить их роли в медицинском образовании, основными из которых являются [12, 13]:

- обсуждение большого спектра классических проблем врачебной практики (этиология заболевания, факторы риска, наследственность, образ жизни, семейные анамнез и др.) у конкретного больного;
- тщательный анализ анамнеза (детали и особенности развития заболевания, его обострений, образ жизни, привычки и др.);
- детальное обсуждение и анализ клинической картины заболевания у конкретного больного (индивидуальное диагностическое значение имеющихся симптомов, которые «надо взвешивать, а не считать», поскольку именно вес симптома позволяет проводить дифференциальный диагноз, оценивать тяжесть и прогноз);
- формирование и развитие клинического мышления, мультидисциплинарного подхода к больному, постоянное обогащение общеклинического образования, способность выделять ключевые признаки в клинической картине, умение аргументировать свои суждения;
- обсуждение драматических ситуаций, возникающих по мере развития болезни (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, ятрогенная патология, острое почечное повреждение и др.);
- определение оптимального варианта обследования конкретного больного (использования современных наиболее информативных методов, оправданность инвазивных методов);
- обсуждение сложных КС, вызывающих диагностические и терапевтические трудности;

- обсуждение больных с редко встречающейся патологией, мало знакомой широкому кругу врачей и представляющей самостоятельную клиническую проблему.

КР – одна из форм «обучения при постелях больных» (М.Я. Мудров), позволяющая обсуждать вечные проблемы клинической практики (диагноз, лечение, прогноз) у конкретного больного, а не болезни вообще. С этих позиций КР позволяет воплощать идею М.Я. Мудрова о том, что «врачевание состоит в лечении самого больного».

В иностранной литературе терминологическими аналогом КР можно считать термин Clinical Case Discussion [14], имеющий свои исторические корни. В начале XX в. в Гарвардской медицинской школе на базе Массачусетской больницы общего профиля (МБОП) появилась форма обучения, основанная на представлении КС с последующим разбором клинической ситуации (установление диагноза и выработка терапевтической тактики). Пионером использования КС в медицинском образовании стал доктор Гарвардской медицинской школы на базе МБОП W. Cannon (1871–1945), которому его сосед по проживанию в колледже, посещавший Гарвардскую юридическую школу, сообщил о методе преподавания, основанном на представлении студентам отдельных «юридических случаев» (cases) с последующим их обсуждением. По предложению доктора Cannon с 1890 г. КС стали использоваться как модель в преподавании клинических дисциплин в МБОП, получив название case method [15]. В 1900 г. доктор R. Cabot, директор службы общей патологии штата Массачусетс, официально утвердил case method как одну из форм обучения студентов 3-го курса Гарвардской медицинской школы, а в последующем опубликовал сборник КС для обучения [16]. Так зародились клиничко-патологические конференции в МБОП в Бостоне, являющиеся фактически аналогом КР с обучающими и контролирующими функциями. С 1924 г. КС, представленные на этих клиничко-патологических конференциях, регулярно публикуются в журнале «New England Journal Medicine» [17].

В XXI в. КР стали предметом европейских исследований, оценивающих эффективность наиболее распространенного формата КР – обсуждения КС. В одном из рандомизированных контролируемых исследований показано, что КР в формате обсуждения КС является эффективной дидактической формой учебного процесса. Результаты субъективной оценки КС-ориентированного обучения подчеркивают важную роль данной формы обучения в приобретении навыков клинического мышления [14]. По данным опроса студентов-медиков, более 90% респондентов оценили обсуждение КС как эффективный формат обучения для своей дальнейшей практической деятельности. Примечательно, что только 50% когда-либо слышали о подобном формате в рамках учебных программ [18], хотя case method в медицинском образовании предложен в начале XX в. [15]. Использование case method обучения приобретает свою актуальность в российском медицинском образовании и направлено на развитие навыков в решении реальных клинических проблем, которые невозможно решить аналитическим способом [19]. Таким образом, КС-ориентированное обучение, являющееся одним из форматов КР, оказалось востребованным и перспективным в процессе медицинского образования, способствующим повышению компетентности студентов, развитию клинического мышления и способности принимать решения в нестандартных ситуациях.

В заключение обратимся к словам известного российского интерниста Н.А. Мухина, бережно сохранявшего

традиции русской клинической школы: «Ошеломляющие успехи клинической медицины значительно расширяют наши возможности в решении основных вопросов клинической практики, главным объектом которой всегда остается конкретный больной, а оптимальным способом понимания его проблем – клинический разбор» [12].

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список сокращений

КР – клинический разбор
КС – клинический случай

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

МБОП – Массачусетская больница общего профиля

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гиппократ. Классики биологии и медицины. Под ред. В.П. Карпова. М.: Госиздатство биологической и медицинской литературы, 1936 [Gippokrat. Klassiki biologii i meditsiny. Pod red. VP Karpova. M.: Gosizdatel'stvo biologicheskoi i meditsinskoi literatury, 1936 (in Russian)].
2. Абаев Ю.К. Клинические разборы. *Здравоохранение*. 2021;10 [Abaev YuK. Clinical reviews. *Healthcare*. 2021;10 (in Russian)].
3. Чистович Н.Я. Годы, проведенные в клинике С.П. Боткина. *Клиническая медицина*. 1952;37(2):31-42 [Histovich NYa. Years spent in the clinic S.P. Botkin. *Clinical Medicine*. 1952;37(2):31-42 (in Russian)].
4. Боткин С.П. Курс клиники внутренних болезней. СПб., 1912 [Botkin SP. Kurs kliniki vnutrennikh boleznei. Saint Petersburg, 1912 (in Russian)].
5. Бельских А.Н., Антонов В.Б., Богданов А.Н., и др. Сергей Петрович Боткин и его вклад в развитие Императорской Военно-медицинской академии. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2012;3(39):7-14 [Belskykh AN, Antonov VB, Bogdanov AN, et al. Sergei P. Botkin and his contribution in development of Imperial Medical-military academy. *Bulletin of S.M. Kirov Military Medical Academy*. 2012;3(39):7-14 (in Russian)].
6. Захарьин Г.А. Клинические лекции профессора Г.А. Захарьина и Труды Факультетской терапевтической клиники Императорского Московского университета. М.: Типо-лит. т-ва И. Н. Кушнерев и К°, 1897 [Zakhar'in GA. Klinicheskie lektzii professora G.A. Zakhar'ina i Trudy Fakul'tetskoi terapevticheskoi kliniki Imperatorskogo Moskovskogo universiteta. Moscow: Tipo-lit. t-va I. N. Kushnerev i K°, 1897 (in Russian)].
7. Клинические разборы в Факультетской терапевтической клинике им. В.Н. Виноградова. Редкие и диагностически трудные заболевания в клинике внутренних болезней. Под ред. В.А. Сулимова и О.В. Благовой. М.: GEOTAR-медиа, 2013 [Klinicheskie razbory v Fakul'tetskoi terapevticheskoi klinike im. V.N. Vinogradova. Redkie i diagnosticheski trudnye zabo-levaniia v klinike vnutrennikh boleznei. Pod red. VA Sulimova i OV Blagovoi. Moscow: GEOTAR-media, 2013 (in Russian)].
8. Долгушина Н.В. Евгений Михайлович Тареев – человек, опередивший «сегодня и завтра» медицинской науки (интервью с академиком Н.А. Мухиным). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(2):219 [Dolgushina NV. Yevgeny M. Tareev – a man, who had been ahead of the time in medical science (interview with academician N.A. Mukhin). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(2):219-221 (in Russian)].
9. Клинические разборы. Внутренние болезни. Под ред. Н.А. Мухина. М.: Литтерра, 2005 [Klinicheskie razbory. Vnutrennie bolezni. Pod red. NA Mukhina. Moscow: Litterra, 2005 (in Russian)].
10. Ягода А.В. Руководство по клиническому мышлению для начинающих. М.: Эко-Вектор, 2018 [Yagoda AV. Rukovodstvo po klinicheskomu myshleniiu dlia nachinaishchikh. Moscow: Eko-Vektor, 2018 (in Russian)].
11. Мясников А.Л. Пульс России. Переломные моменты истории страны глазами кремлевского врача. М.: ЭКСМО, 2014 [Myasniko AL. Perelomnye momenty istorii strany glazami kremlevskogo vracha. Moscow: EKSMO, 2014 (in Russian)].
12. Клинические разборы. Под ред. Н.А. Мухина. М.: Издательский дом Русский врач, 2001 [Klinicheskie razbory. Pod red. NA Mukhina. Moscow: Publishing House Russian Doctor, 2001 (in Russian)].
13. Жексембаева С.О. Использование клинического разбора больных как традиционный метод формирования и совершенствования профессионального клинического мышления. *Научное обозрение. Педагогические науки*. 2020;4:12-6 [Zheksembayeva SO. The use of clinical analysis of patients as a traditional method of formation and improvement of professional clinical thinking. *Scientific Review. Pedagogical Sciences*. 2020;4:12-6 (in Russian)].
14. Weidenbusch M, Lenzer B, Sailer M, et al. Can clinical case discussions foster clinical reasoning skills in undergraduate medical education? A randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2019;9:e025973. DOI:10.1136/bmjopen-2018-025973
15. Cannon WB. The case method of teaching systematic medicine. *Boston Med Surg J*. 1900;142:31-6.
16. Cabot RC. Case teaching in medicine: a series of graduated exercises in the differential diagnosis, prognosis and treatment of actual cases of disease. Boston: Health, 1906.
17. Falagas ME, Fragoulis KN, Kopterides P. An analysis of the published Massachusetts General Hospital case records (1994–2004). *Am J Med*. 2005;118(12):1452-3. DOI:10.1016/j.amjmed.2005.06.027; PMID: 16378826.
18. Koenemann N, Lenzer B, Zottmann JM, et al. Clinical Case Discussions – a novel, supervised peer-teaching format to promote clinical reasoning in medical students. *GMS J Med Educ*. 2020;37(5):Doc48. DOI:10.3205/zma001341; PMID: 32984507; PMCID: PMC7499459.
19. Путинцев А.Н., Алексеев Т.В. Кейс-метод в медицинском образовании: современные программные продукты. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;12(9):1655-9 [Putintsev AN, Alekseev TV. Case-method in medical education: modern software products. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016;12(9):1655-9 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.06.2022



OMNIDOCTOR.RU