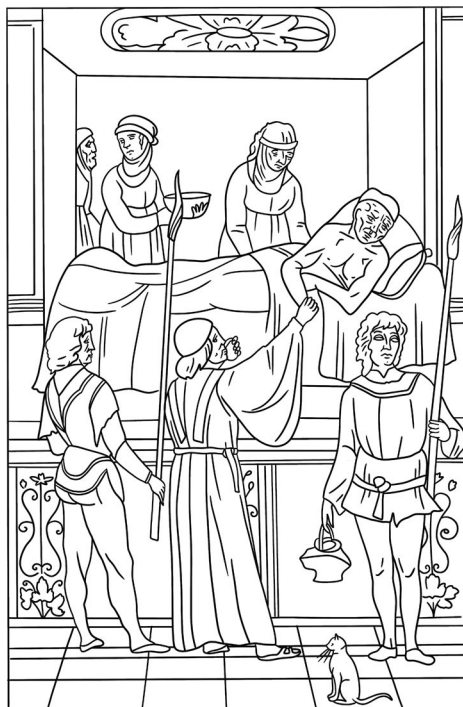


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)

ISSN 2309-5342 (ONLINE)

100
1923-2023



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 95

—
11.2023

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, 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. 313)
a.antonova@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 мож-
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: 27.11.2023
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 9 000 экз.
Свободная цена

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

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 95

11.2023

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАМН
«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),
J.P. GISBERT (Мадрид, Испания), R. KREUTZ (Берлин, Германия),
M. LEJA (Рига, Латвия), K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),
M. 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, 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 Russian 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. 313)
a.antonova@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: 27.11.2023

Format 60×90 1/8. **The total circulation**
is 9 000 copies.

Free price

Printing House:

Radugaprint
28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 95

11.2023

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. BOYTISOV, 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

**В.И. Подзолков, Е.В. Волчкова, А.И. Тарзимова,
А.Е. Брагина, А.А. Иванников, Е.Е. Быкова,
И.И. Шведов, К.А. Оганесян, А.Ю. Исаева**

Предикторы тромбозомболических осложнений
у пациентов с тяжелым течением коронавирусной
инфекции SARS-CoV-2

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Е.А. Карасева, В.А. Мартынов, Т.Е. Филатова,
В.В. Малеев, В.Ю. Гришин, Н.С. Пронин,
Е.И. Вербицкая, В.И. Попова**

Особенности течения COVID-19 у больных сахарным
диабетом 2-го типа

**М.С. Ножкин, Д.А. Лиознов, Т.В. Антонова,
О.В. Горчакова, Э.М. Гольдштейн, М.О. Попова,
Т.В. Шнейдер**

Факторы прогноза у онкогематологических пациентов
с сопутствующим хроническим гепатитом С

**О.И. Савушкина, П.А. Астанин, Г.В. Неклюдова,
С.Н. Авдеев, А.А. Зайцев**

Возможности импульсной осциллометрии в диагностике
функциональных нарушений бронхолегочной системы
после перенесенного COVID-19

**К.В. Жданов, О.В. Мальцев, К.В. Касьяненко,
К.В. Козлов, В.С. Сукачев, Н.И. Львов, В.В. Шарабханов,
А.А. Литвинов**

Оценка клинической эффективности и безопасности
применения риамиловира у лиц с острыми
респираторными вирусными инфекциями
при различных режимах дозирования препарата

**А.И. Крюков, А.В. Гуров, Г.Б. Шадрин, Г.Н. Изотова,
П.К. Зотова**

Эффективность и безопасность применения топической
комбинированной терапии у пациентов с острым
наружным отитом

А.А. Зайцев, Е.А. Филон, Ю.И. Сторожева

Острый бронхит – современные возможности
мукоактивной терапии

**В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, К.В. Еремеева,
А.С. Деханов, П.А. Кочетков**

Возможности азоксимера бромида в лечении пациентов
с острыми инфекционно-воспалительными
заболеваниями верхних отделов дыхательных путей

**В.В. Никифоров, В.А. Петров, А.А. Стремоухов,
М.Г. Авдеева, Ю.Г. Шварц, И.Э. Кравченко,
И.В. Николаева, С.Е. Ушакова, О.Н. Белоусова,
Н.А. Еремина, С.В. Теплых, Е.В. Мельникова,
Н.Э. Костина**

Влияние этиопатогенетической терапии COVID-19
на тяжесть течения заболевания: результаты
многоцентрового двойного слепого плацебо-
контролируемого рандомизированного исследования

EDITORIAL ARTICLE

**907 Valery I. Podzolkov, Elena V. Volchkova, Aida I. Tarzimanova,
Anna E. Bragina, Alexander A. Ivannikov,
Ekaterina E. Bykova, Ilya I. Shvedov, Karine A. Oganessian,
Alena Yu. Isaeva**

Predictors of thromboembolic complications in patients
with severe SARS-CoV-2 coronavirus infection

ORIGINAL ARTICLES

**913 Elena A. Karaseva, Vladimir A. Martynov,
Tatyana E. Filatova, Viktor V. Maleev, Vladimir Yu. Grishin,
Nikita S. Pronin, Elena I. Verbitskaya, Valeriia I. Popova**

Features of the course of COVID-19 in patients
with type 2 diabetes mellitus

**919 Mikhail S. Nozhkin, Dmitry A. Lioznov, Tamara V. Antonova,
Olga V. Gorchakova, Edward M. Goldstein, Marina O. Popova,
Tatyana V. Shneyder**

Prognostic factors in patients with hematological
malignancies and concomitant chronic hepatitis C

**924 Olga I. Savushkina, Pavel A. Astanin, Galina V. Nekludova,
Sergey N. Avdeev, Andrey A. Zaytsev**

The possibilities of impulse oscillometry in the diagnosis
of the lung function disorders after COVID-19

**930 Konstantin V. Zhdanov, Oleg V. Maltsev,
Kristina V. Kasyanenko, Konstantin V. Kozlov,
Vitalii S. Sukachev, Nikolai I. Lvov,
Valerian V. Sharabkhanov, Alexander A. Litvinov**

Clinical efficiency and safety of riamilovir under various
dosage regimens for treatment of acute respiratory viral
infections in adults

**937 Andrey I. Kriukov, Alexander V. Gurov, Georgy B. Shadrin,
Galina N. Izotova, Polina K. Zotova**

Efficacy and safety of topical combination therapy in patients
with acute otitis externa

943 Andrey A. Zaytsev, Ekaterina A. Filon, Yulia I. Storozheva

Acute bronchitis – modern possibilities of mucactive therapy

**951 Valery M. Svistushkin, Galina N. Nikiforova,
Ksenia V. Eremeeva, Artem S. Dekhanov, Petr A. Kochetkov**

Potential of azoximere bromide for treatment of patients
with acute inflammatory and infectious upper respiratory
diseases

**958 Vladimir V. Nikiforov, Vladimir A. Petrov,
Anatoly A. Stremoukhov, Marina G. Avdeeva,
Yury G. Shvarts, Irina E. Kravchenko, Irina V. Nikolaeva,
Svetlana E. Ushakova, Oksana N. Belousova,
Natalia A. Eremina, Svetlana V. Teplykh,
Ekaterina V. Mel'nikova, Natalia E. Kostina**

The effect of etiopathogenetic therapy of COVID-19
on the severity of the disease: results of a multicenter double-
blind placebo-controlled randomized trial

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

CASE REPORTS

**Л.И. Дворецкий, С.А. Рачина, М.Г. Полтавская,
Д.А. Андреев, Е.В. Тарыкина, Н.А. Плаксина,
В.В. Минаев, А.В. Терехова**

Экссудативный перикардит с тампонадой после COVID-19. Клиническое наблюдение

**965 Leonid I. Dvoretzky, Svetlana A. Rachina,
Maria G. Poltavskaya, Denis A. Andreev,
Elena V. Tarykina, Natalya A. Plaksina, Vadim V. Minaev,
Angelina V. Terekhova**

Exudative pericarditis with tamponade after COVID-19. Case report

**С.С. Козлов, Л.А. Ермакова, Ю.В. Лобзин,
С.А. Нагорный, И.В. Корниенко, В.О. Теличева,
М.А. Калюжина, Н.Ю. Пшеничная**

Случай плевроролечного диروفилариоза, обусловленного *Dirofilaria repens*

**970 Sergey S. Kozlov, Larisa A. Ermakova, Yuri V. Lobzin,
Sergey A. Nagorny, Igor V. Kornienko,
Victoriya O. Telicheva, Mariia A. Kaliuzhina,
Natalia Yu. Pshenichnaya**

A case of pleuropulmonary dirofilariasis caused by *Dirofilaria repens*

А.В. Покровская, А.А. Попова

Клинический случай трехкратного лечения гепатита С при повторном заражении у ВИЧ-позитивного пациента

976 Anastasia V. Pokrovskaya, Anna A. Popova

A clinical case of three times treatment of hepatitis C with repeated infection in HIV-positive patient

**М.Ю. Тимановская, Ю.Р. Шайхтдинова, Е.Ю. Жулина,
Д.С. Кулаков, А.В. Каграманова, О.В. Князев,
А.И. Парфенов**

Туберкулезная инфекция у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Клинические наблюдения

**979 Maria U. Timanovskaia, Yuliya R. Shaykhtdinova,
Elena U. Zhulina, Dmitrii S. Kulakov,
Anna V. Kagramanova, Oleg V. Knyzev, Asfold I. Parfenov**

Tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel diseases. Clinical cases

**А.М. Осадчук, Н.А. Фадеева, Н.А. Дашкина,
И.Д. Лоранская, С.Г. Хомерики**

Клинические случаи микроскопического колита: диагностика и лечение

**985 Alexey M. Osadchuk, Nina A. Fadeeva, Nuriya A. Dashkina,
Irina D. Loranskaya, Sergey G. Khomeriki**

Clinical cases of microscopic colitis: Diagnosis and treatment issues

ОБЗОРЫ

REVIEWS

**Н.Р. Ямолдинов, М.В. Дударев, Д.С. Сарксян,
В.В. Малеев**

Нарушения ритма сердца у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19

**991 Nail R. Yamoldinov, Mikhail V. Dudarev,
Denis S. Sarksyian, Viktor V. Maleev**

Cardiac arrhythmias in people who have had a coronavirus infection COVID-19

**С.А. Рачина, Л.В. Федина, М.В. Сухорукова,
И.Н. Сычев, Е.С. Ларин, А.А. Алхлавов**

Диагностика и антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии у взрослых: от рекомендаций к реальной практике

**996 Svetlana A. Rachina, Ludmila V. Fedina,
Marina V. Sukhorukova, Igor N. Sychev, Egor S. Larin,
Abdulbari A. Alkhlovov**

Diagnosis and antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in adults: from recommendations to real practice

**А.А. Шульдяков, А.Н. Смагина, К.Х. Рамазанова,
Е.П. Ляпина, Ю.Р. Чаббаров, Н.А. Шешина, А.А. Жук**

Патогенетические подходы к коррекции сосудистого звена гомеостаза при COVID-19: обзор

**1004 Andrey A. Shuldyakov, Anna N. Smagina,
Kristina Kh. Ramazanova, Elena P. Lyapina,
Yusef R. Chabbarov, Natalia A. Sheshina, Alena A. Zhuk**

Pathogenetic approaches to the correction of vascular homeostasis in patients with COVID-19: A review

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

HISTORY OF MEDICINE

А.О. Степнов, Р.С. Карпов, С.А. Некрылов

Власть, университетская медицина и эпидемии в Сибири конца XIX – начала XX вв.

1009 Alexei O. Stepnov, Rostislav S. Karpov, Sergei A. Nekrylov

Government, university medicine and epidemics in Siberia (late XIX – early XX century)

Предикторы тромбоэмболических осложнений у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2

В.И. Подзолков, Е.В. Волчкова, А.И. Тарзимова[✉], А.Е. Брагина, А.А. Иванников, Е.Е. Быкова, И.И. Шведов, К.А. Оганесян, А.Ю. Исаева

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

Аннотация

Цель. Выявить предикторы развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Материалы и методы. В одноцентровое обсервационное ретроспективное исследование включили 1634 пациента с подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. В зависимости от наличия ТЭО пациенты разделены на 2 группы. Критерием включения в основную было наличие у 127 пациентов венозных ТЭО (1-я группа), группу сравнения составили 1507 пациентов, у которых течение COVID-19 не осложнилось развитием ТЭО (2-я группа).

Результаты. При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки выявили, что пациенты с ТЭО имели больший процент поражения легочной ткани, чем больные группы сравнения: 55% [37,5; 67,5] и 37,5% [25,0; 47,5] соответственно; $p < 0,001$. Средние значения С-реактивного белка у пациентов 1-й группы составили 129 [60,1; 211] нг/л, что было значительно выше, чем у больных 2-й группы – 41,0 [12,2; 97,6] нг/л; $p < 0,001$, интерлейкин-6 – 176 [52,9; 471] пг/мл и 39,4 [11,0; 107] пг/мл соответственно; $p < 0,001$. При проведении однофакторного регрессионного анализа доказан существенный вклад коморбидной патологии в развитие ТЭО у пациентов с COVID-19. Наличие одновременно трех нозологий (артериальная гипертензия – АГ, ишемическая болезнь сердца – ИБС и хроническая болезнь почек) повышало вероятность возникновения ТЭО в 4,81 раза (отношение шансов 4,8117, 95% доверительный интервал 3,2064–7,2207), у пациентов с АГ, ИБС, хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2-го типа – в 5,63 раза (отношение шансов 5,6321, 95% доверительный интервал 3,1870–9,9531).

Заключение. Наличие тяжелой коморбидной патологии значительно увеличивало риск развития ТЭО у больных COVID-19. Наиболее значимыми предикторами развития ТЭО у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 являются ИБС, АГ и сахарный диабет 2-го типа.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, предикторы, тромбоэмболия, осложнения

Для цитирования: Подзолков В.И., Волчкова Е.В., Тарзимова А.И., Брагина А.Е., Иванников А.А., Быкова Е.Е., Шведов И.И., Оганесян К.А., Исаева А.Ю. Предикторы тромбоэмболических осложнений у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Терапевтический архив. 2023;95(11):907–912. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202472

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Тарзимова Аида Ильгизовна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. E-mail: tarzimanova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9536-8307

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2, дир. клиники факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-0758-5609

Волчкова Елена Васильевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-6578-1026

Брагина Анна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-2699-1610

Иванников Александр Александрович – аспирант каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-9738-1801

Быкова Екатерина Евгеньевна – ассистент каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-4830-624X

Шведов Илья Игоревич – аспирант каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-9722-6097

Оганесян Каринэ Арсеновна – зав. терапевтическим отделением клиники факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0003-3580-7229

Исаева Алена Юрьевна – клин. ординатор каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0009-0002-2562-172X

[✉]**Aida I. Tarzimanova.** E-mail: tarzimanova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9536-8307

Valery I. Podzolkov. ORCID: 0000-0002-0758-5609

Elena V. Volchkova. ORCID: 0000-0002-6578-1026

Anna E. Bragina. ORCID: 0000-0002-2699-1610

Alexander A. Ivannikov. ORCID: 0000-0002-9738-1801

Ekaterina E. Bykova. ORCID: 0000-0002-4830-624X

Ilya I. Shvedov. ORCID: 0000-0001-9722-6097

Karine A. Oganessian. ORCID: 0000-0003-3580-7229

Alena Yu. Isaeva. ORCID: 0009-0002-2562-172X

Predictors of thromboembolic complications in patients with severe SARS-CoV-2 coronavirus infection

Valery I. Podzolkov, Elena V. Volchkova, Aida I. Tarzimanova[✉], Anna E. Bragina, Alexander A. Ivannikov, Ekaterina E. Bykova, Ilya I. Shvedov, Karine A. Oganessian, Alena Yu. Isaeva

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

Abstract

Aim. To identify predictors of the development of thromboembolic complications in patients with severe SARS-CoV-2 coronavirus infection.

Materials and methods. A single-center observational retrospective study included 1634 patients with a confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 coronavirus infection. The patients were divided into 2 groups depending on the availability of the feasibility study. The criterion for inclusion of patients in the main group was the presence of venous feasibility studies in 127 patients (group I), the comparison group consisted of 1507 patients in whom the course of COVID-19 was not complicated by the development of feasibility studies (group II).

Results. When performing computed tomography of the chest organs, it was revealed that patients with a feasibility study had a higher percentage of lung tissue damage than patients in the comparison group: 55% [37.5; 67.5] and 37.5% [25.0; 47.5], respectively ($p < 0.001$). The average values of C-reactive protein in I patients group were 129 [60.1; 211] ng/l, which was significantly higher than in II patients group – 41.0 [12.2; 97.6] ng/l ($p < 0.001$), interleukin-6 – 176 [52.9; 471] pg/ml and 39.4 [11.0; 107] pg/ml ($p < 0.001$), respectively. A one-factor regression analysis proved a significant contribution of comorbid pathology to the development of feasibility studies in patients with COVID-19. The presence of three nosologies at the same time: arterial hypertension, coronary heart disease (CHD) and chronic kidney disease increased the probability of a feasibility study by 4.81 times (odds ratio 4.8117, 95% confidence interval 3.2064–7.2207), in patients with arterial hypertension, CHD, chronic kidney disease and type 2 diabetes – by 5.63 times (odds ratio 5.6321, 95% confidence interval 3.1870–9.9531).

Conclusion. The presence of severe comorbid pathology significantly increased the risk of developing a feasibility study in patients with COVID-19. The most significant predictors of the development of feasibility studies in patients with severe SARS-CoV-2 coronavirus infection. They are: CHD, arterial hypertension and type 2 diabetes.

Keywords: novel coronavirus infection SARS-CoV-2, predictors, thromboembolism, complications

For citation: Podzolkov VI, Volchkova EV, Tarzimanova AI, Bragina AE, Ivannikov AA, Bykova EE, Shvedov II, Oganessian KA, Isaeva AYU. Predictors of thromboembolic complications in patients with severe SARS-CoV-2 coronavirus infection. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(11):907–912. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202472

Введение

Эпидемия коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19) остается наиболее актуальной проблемой современной медицины. В настоящее время достигнуты определенные успехи в лечении и профилактике COVID-19, однако показатели заболеваемости имеют тенденцию к волнообразному росту, который связан с появлением новых штаммов вируса.

Несмотря на то, что коронавирусная инфекция в основном поражает систему органов дыхания, течение COVID-19 ассоциировано с развитием широкого спектра осложнений, среди которых особое место занимают тромбозомболические осложнения (ТЭО). Наиболее часто диагностируют тромбозы глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и тромбозомболию легочной артерии (ТЭЛА) [1–3].

Распространенность ТЭО при COVID-19 связана с тяжестью заболевания. По данным большого исследования S. Cohen и соавт. (2020 г.) распространенность ТГВ нижних конечностей составила 2,4% у пациентов, получавших лечение в условиях терапевтического отделения, и достигала 4,9% у больных в отделении реанимации и интенсивной терапии [1]. В работе S. Le Jeune и соавт. (2021 г.) показали, что частота встречаемости ТЭЛА у пациентов с тяжелым течением COVID-19 составляла 9,5%, асимптомного ТГВ нижних конечностей достигала 19% [2]. По данным мета-анализа, объединившего аутопсийные исследования пациентов с COVID-19, признаки острой ТЭЛА присутствовали в 30% случаев [3].

Механизм развития тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 многокомпонентен, ключевыми звеньями патофизиологической цепи развития ТЭО являются эндотелиальная дисфункция, повышение уровня ангиотензина II (АТ II), гипоксия, гиперактивация иммунно-

го ответа на вирусную инвазию с развитием цитокинового шторма [4, 5].

Несмотря на большое число публикаций, посвященных изучению эпидемиологии и патогенезу возникновения ТЭО при коронавирусной инфекции, до настоящего времени остается дискуссионным вопрос об определении простых и общедоступных предикторов их развития, которые могли бы иметь применение в рутинной клинической практике.

Цель исследования – выявить предикторы развития ТЭО у больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Материалы и методы

В одноцентровое обсервационное ретроспективное исследование включили 1634 пациента с подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, госпитализированных в университетскую клиническую больницу №4 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), функционировавшую как ковидный госпиталь в период с апреля по сентябрь 2020 г.

В зависимости от наличия ТЭО пациентов разделили на 2 группы. В основную (1-я группа) включили 127 пациентов с ТЭО (ТЭЛА или ТГВ нижних конечностей), группу сравнения (2-я группа) – 1507 пациентов, у которых течение COVID-19 не осложнилось развитием ТЭО.

Исследование одобрил локальный этический комитет ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), протокол заседания №07-22 от 7 апреля 2022 г.

Диагноз COVID-19 верифицирован с помощью метода полимеразной цепной реакции на РНК вируса SARS-CoV-2 и/или с помощью компьютерной томографии (КТ) органов

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов**Table 1. Clinical characteristics of patients**

Признак	1-я группа	2-я группа	p-value
Число пациентов, абс. (%)	127 (100)	1507 (100)	–
Средний возраст, лет, Ме [Q1; Q3]	75 [62,5; 82,0]	58 [47,0; 68,0]	<0,001
Мужчины, абс. (%)	71 (55,9)	776 (51,49)	0,339
АГ, абс. (%)	113 (88,97)	884 (58,65)	<0,001
ИБС, абс. (%)	116 (91,33)	447 (29,66)	<0,001
Постинфарктный кардиосклероз, абс. (%)	47 (37,01)	133 (8,82)	<0,001
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	18 (14,17)	83 (5,5)	<0,001
ХБП, абс. (%)	105 (82,67)	981 (65,09)	<0,001
СД 2, абс. (%)	54 (42,51)	238 (15,79)	<0,001
Ожирение, абс. (%)	23 (18,11)	175 (11,61)	0,0311

Примечание. Ме [Q1; Q3] – медианное значение с квартильным интервалом (Q1 – 25-й и Q3 – 75-й процентиля), ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 2. Объем поражения легких по данным КТ органов грудной клетки в исследуемых группах**Table 2. The volume of lung damage according to computed tomography of the chest organs in the study groups**

Степень поражения легочной ткани	1-я группа, абс. (%)	2-я группа, абс. (%)	p-value
КТ-0	0 (0)	23 (1,52)	0,1619
КТ-1	17 (13,38)	390 (25,87)	0,0018
КТ-2	32 (25,19)	729 (48,37)	<0,001
КТ-3	58 (45,66)	311 (20,63)	<0,001
КТ-4	19 (14,96)	43 (2,85)	<0,001

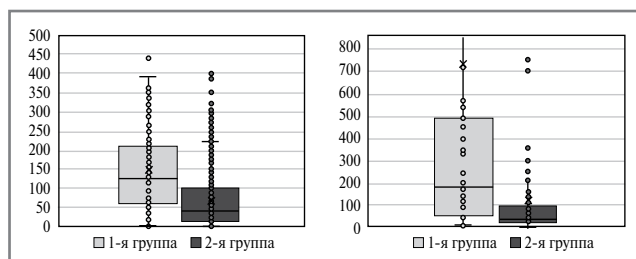
грудной клетки, выполненной всем пациентам при поступлении. При КТ определяли степень поражения легочной ткани на основании Приказа Департамента здравоохранения г. Москвы от 08.04.2020 №373 [6]: КТ-0 – отсутствие очагов воспаления и инфильтратов; КТ-1 – наличие признаков вирусной пневмонии, захватывающих объем до 25% легочной ткани; КТ-2 – объем поражения легких от 25 до 50%; КТ-3 – от 50 до 75%; КТ-4 – свыше 75% легочной ткани.

Согласно Рекомендациям ESC по диагностике и лечению острой легочной эмболии (2019 г.) диагноз ТЭЛА установлен при проведении КТ легочной артерии с контрастным усилением (КТ-ангиопульмонография). Клиническая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

Участники 1-й группы старше, чем пациенты 2-й группы, достоверно чаще страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями, хронической болезнью почек (ХБП) и сахарным диабетом 2-го типа (СД 2). Группы сопоставимы по полу и распространенности ожирения.

Все пациенты прошли общеклиническое обследование, включавшее общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, электрокардиографию в 12 отведениях, эхокардиографию.

Результаты обследования пациентов внесены в электронную базу данных для выполнения статистической

**Рис. 1. Концентрация СРБ (мг/л) и ИЛ-6 (пг/мл) у пациентов 1 и 2-й групп.****Fig. 1. Concentration of C-reactive protein (mg/l) and interleukin-6 (pg/ml) in patients of group I and II.**

обработки с помощью программы Jamovi версии 2.3.13. Количественные данные представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха – Ме [Q1; Q3]. Бинарные и категориальные переменные представлены с помощью абсолютного числа и доли, выраженной в процентах. При сравнительном анализе количественных переменных использовался U-критерий Манна-Уитни. Для определения предикторов использовали однофакторную модель логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Для определения порогового значения точки отсечения в классификационной модели использовали ROC-анализ с расчетом площади под кривой. Статистически значимыми признавались различия при $p < 0,05$.

Результаты

При проведении КТ органов грудной клетки выявили, что пациенты с ТЭО имели больший процент поражения легочной ткани, чем больные группы сравнения (**табл. 2**).

Средний объем поражения легких в 1-й группе составил 55% [37,5; 67,5], во 2-й группе – 37,5% [25,0; 47,5]; $p < 0,001$.

При анализе сатурации кислорода (SpO_2) на атмосферном воздухе установлено, что у пациентов с ТЭО SpO_2 достоверно ниже, чем в группе сравнения, и составила 92,0% [88,0; 95,0] и 95,0% [93,0; 97,0] соответственно; $p < 0,001$.

Результаты исследований общего и биохимического анализов крови представлены в **табл. 3**.

В 1-й группе обнаружены более низкий уровень гемоглобина, склонность к развитию нейтрофильного лейкоцитоза. В биохимическом анализе крови у пациентов с ТЭО наблюдалось значимое снижение плазменной концентрации альбумина, увеличение уровня креатинина и глюкозы ($p < 0,001$).

К наиболее высокочувствительным воспалительным маркерам относят С-реактивный белок (СРБ) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), повышение которых свидетельствует о выраженности воспалительного ответа и напрямую коррелирует с тяжестью состояния больного. Средние значения СРБ у пациентов 1-й группы составили 129 [60,1; 211] нг/л, что было значительно выше, чем у больных 2-й группы, – 41,0 [12,2; 97,6] мг/л; $p < 0,001$; ИЛ-6 – 176 [52,9; 471] пг/мл и 39,4 [11,0; 107] пг/мл соответственно; $p < 0,001$ (**рис. 1**).

В исследовании оценили прогностическую значимость клинических и лабораторных показателей в возникновении ТЭО у больных COVID-19. При проведении однофакторного регрессионного анализа статистически значимое влияние на развитие ТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 имели возраст старше 65 лет, наличие артериальной гипертензии (АГ), ишемической бо-

Таблица 3. Показатели общего и биохимического анализов крови в исследуемых группах
Table 3. Indicators of general and biochemical blood analysis in the study groups

Показатель	1-я группа	2-я группа	p-value	Референсные значения
Гемоглобин, г/л	126 [109; 139]	135 [125; 146]	<0,001	117–160
Лейкоциты, ×10 ⁹	7,29 [4,90; 10,7]	5,70 [4,40; 7,30]	<0,001	4–11
Нейтрофилы, ×10 ⁹	5,23 [3,04; 8,86]	3,50 [2,48; 4,99]	<0,001	1,5–7
Лимфоциты, ×10 ⁹	0,86 [0,6; 1,23]	1,35 [0,99; 1,80]	<0,001	1–3,7
Тромбоциты, ×10 ¹²	186 [142; 239]	222 [170; 294]	<0,001	140–450
Альбумин, г/л	30,9 [26,2; 35,3]	39,0 [35,1; 41,7]	<0,001	35–52
Креатинин, мкмоль/л	109 [87,5; 133]	92,5 [80,9; 106]	<0,001	44–97
Глюкоза, ммоль/л	6,08 [4,73; 8,18]	5,10 [4,60; 5,90]	<0,001	4,6–6,4
АСТ, Ед/л	41,5 [27,8; 69,0]	33,1 [25,0; 50,0]	0,002	0–35
АЛТ, Ед/л	29,0 [17,0; 52,0]	32,6 [21,0; 51,0]	0,068	10–28
ГГТП, Ед/л	73,0 [34,5; 153]	50,0 [27,0; 115]	0,325	0–38
Мочевая кислота, ммоль/л	418 [264; 573]	323 [250; 426]	0,006	145–415

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ГГТП – γ-глутамилтранспептидаза.

Таблица 4. Предикторы возникновения ТЭО у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2
Table 4. Predictors of the occurrence of thromboembolic complications in patients with SARS-CoV-2 coronavirus infection

Предиктор	ОШ	95% ДИ	p-value
Возраст старше 65 лет	5,5364	3,7180–8,2441	<0,001
АГ	5,4966	3,1244–9,6699	<0,001
ИБС	24,8825	13,27616–46,6355	<0,001
ХСН (фракция выброса левого желудочка меньше 50%)	3,009	1,837–4,930	<0,001
ФП	3,8541	2,5436–5,8398	<0,001
СД 2	4,0265	2,7535–5,881	<0,001
ХБП	2,6845	1,6084–4,4807	<0,001
СРБ	1,0099	1,0088–1,0199	<0,001
ИЛ-6	1,002	1,001–1,003	0,00375

лезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) с низкой фракцией выброса левого желудочка, фибрилляция предсердий (ФП), ХБП, СД 2, увеличение концентрации СРБ и ИЛ-6. Для каждого параметра рассчитаны ОШ и ДИ (табл. 4).

Распространенность коморбидной патологии из расчета на одного пациента достоверно выше в 1-й группе, чем во 2-й группе (рис. 2). Более 77,2% больных с ТЭО имели от 3 до 5 сочетанных заболеваний, наиболее часто диагностировали АГ, ИБС и ХБП.

Мы провели однофакторный регрессионный анализ влияния множественной коморбидной патологии на вероятность развития ТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Результат представлен на рис. 3.

На основании этого анализа доказан существенный вклад коморбидной патологии в развитие ТЭО у пациентов с COVID-19. Сочетание АГ с ХБП увеличивало шансы

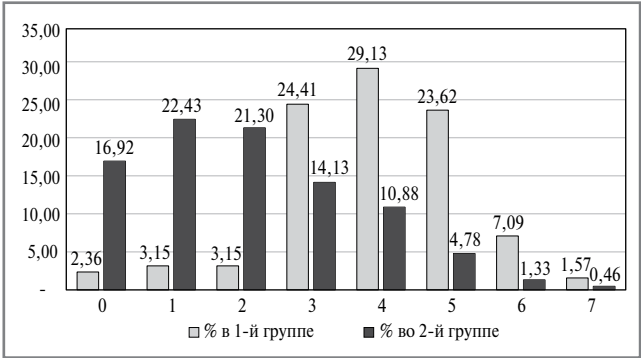


Рис. 2. Частота встречаемости коморбидной патологии из расчета на одного пациента, %.

Fig. 2. Frequency of occurrence of comorbid pathology per patient, %.

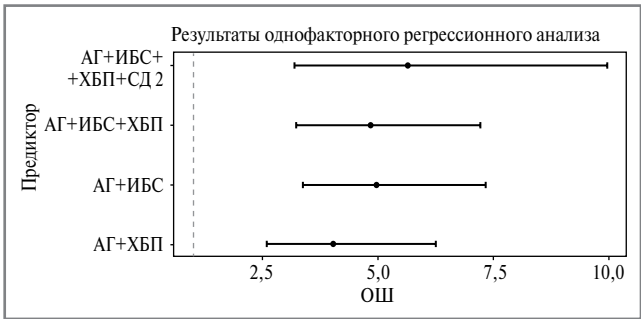


Рис. 3. Влияние коморбидной патологии на вероятность развития ТЭО у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

Fig.3. The effect of comorbid pathology on the probability of developing thromboembolic complications in patients with SARS-CoV-2 coronavirus infection.

развития ТЭО в 4 раза (ОШ 4,0195, 95% ДИ 2,5922–6,2328), АГ с ИБС – в 4,96 раза (ОШ 4,9634, 95% ДИ 3,3623–7,3270). Наличие одновременно трех нозологий – АГ, ИБС и ХБП – повышало вероятность возникновения ТЭО в 4,81 раза

(ОШ 4,8117, 95% ДИ 3,2064–7,2207), у пациентов с АГ, ИБС, ХБП и СД 2 – в 5,63 раза (ОШ 5,6321, 95% ДИ 3,1870–9,9531).

Обсуждение

Исследование показало, что наиболее значимыми клиническими предикторами развития ТЭЛА у больных COVID-19 явились пожилой возраст и наличие тяжелой коморбидной патологии. Значительно повышали риск возникновения ТЭО заболевания сердечно-сосудистой системы – ИБС (ОШ 24,8, ДИ 13,3–46,6) и АГ (ОШ 5,5, ДИ 3,1–4,7). Заболевания пациентов с сердечно-сосудистой патологией COVID-19 приводит к тяжелым повреждениям функции эндотелия, активации системы гемостаза и развитию коагулопатии, которая играет значительную роль в патогенезе тромбообразования [7].

Электронно-микроскопические исследования, проведенные М. Ackermann и соавт., доказали наличие SARS-CoV-2 в эндотелиальных клетках и во внеклеточном пространстве. Авторы выявили ультраструктурное повреждение эндотелия и показали, что при COVID-19 наблюдается диссеминированное альвеолярное повреждение, связанное с некрозом, лимфоцитарным воспалением и микротромбозом [8].

К наиболее значимым механизмам развития ТЭЛА при COVID-19 относят дисрегуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). SARS-CoV-2 использует спайковый S-белок для связывания с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) на мембране миокардиальной клетки. Взаимодействие между вирусом и рецептором АПФ-2 клетки-хозяина является начальным этапом проникновения вирусной инфекции и важным фактором, определяющим видовой диапазон хозяина и тропность к тканям. Протеолитическое расщепление спайковых белков с помощью трансмембранной сериновой протеазы 2-го типа человека (TMPRSS2) сопровождается слиянием мембран вируса и клетки-хозяина. Когда вирус связывается с рецепторами АПФ-2, происходит подавление этих рецепторов, что вызывает беспрепятственное накопление АТ II и приводит к усилению его неблагоприятных биологических эффектов [9].

В предыдущих наших работах доказано, что АГ и ФП значительно увеличивают риск неблагоприятного течения COVID-19 и являются независимыми факторами развития ТЭЛА [10, 11]. Значительное повышение АТ II при COVID-19 наблюдается у больных АГ, ИБС, ХСН. Дисрегуляция РААС приводит к разрушению контактов между эндотелиоцитами, стимуляции выработки тромбоцитарного фактора роста и увеличению агрегации тромбоцитов, что повышает риск тромбообразования [12–15].

Тяжелое течение COVID-19 характеризуется значительным повышением концентрации в плазме крови провоспалительных цитокинов. Одним из механизмов иммунного ответа на острую инфекцию является развитие гиперкоагуляционного состояния, которое развивается как часть системного воспалительного ответа. В исследовании показано, что высокий уровень СРБ и ИЛ-6 является наиболее значимым лабораторным предиктором развития ТЭЛА у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Т. Menter и соавт. (2020 г.) доказали появление микроциркуляторных нарушений и микротромбов в капиллярах всех внутренних органов при тяжелом течении COVID-19, что свидетельствует о тяжелом повреждении функции эндотелия всего микроциркуляторного русла [16].

Таким образом, ТЭО являются распространенными осложнениями COVID-19. Их патогенез включает прямое цитотоксическое действие вируса SARS-CoV-2, эндотелиальную дисфункцию, дисрегуляцию РААС, чрезмерную активацию иммунного ответа на вирусную инвазию. Пожилой возраст, наличие тяжелой коморбидной патологии и высокий уровень провоспалительных цитокинов являются независимыми предикторами ТЭЛА и ТГВ нижних конечностей у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

Заключение

Наиболее значимыми предикторами развития ТЭО у пациентов с COVID-19 являются ИБС (ОШ 24,9, ДИ 12,3–46,6), АГ (ОШ 5,5, ДИ 3,1–9,7) и СД 2 (ОШ 4,0, ДИ 2,8–5,9).

Наличие тяжелой коморбидной патологии значительно увеличивало риск развития ТЭО у больных COVID-19. Сочетание трех нозологий (АГ, ИБС и ХБП) повышало вероятность возникновения ТЭО при COVID-19 в 4,8 раза, сочетание четырех нозологий (АГ, ИБС, ХБП и СД 2) – в 5,6 раза.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) (протокол заседания №07-22 от 07.04.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Protocol 07-22, 07.04.2022. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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.

Список сокращений

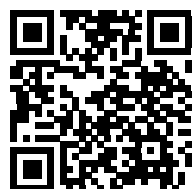
АГ – артериальная гипертензия
 АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2
 АТ II – ангиотензин II
 ДИ – доверительный интервал
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИЛ-6 – интерлейкин-6
 КТ – компьютерная томография
 ОШ – отношение шансов
 РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 СД 2 – сахарный диабет 2-го типа

СРБ – С-реактивный белок
 ТГВ – тромбоз глубоких вен
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
 ТЭО – тромбоэмболические осложнения
 ФП – фибрилляция предсердий
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 CHD – coronary heart disease
 TECs – thromboembolic complications

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cohen SL, Gianos E, Barish MA, et al. Prevalence and predictors of venous thromboembolism or mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Thromb Haemost.* 2021;121(8):1043-53. DOI:10.1055/a-1366-9656
- Le Jeune S, Suhl J, Benainous R, et al. High prevalence of early asymptomatic venous thromboembolism in anticoagulated COVID-19 patients hospitalized in general wards. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51(3):637-41. DOI:10.1007/s12399-020-02246-w
- Zuin M, Engelen MM, Bilato C, et al. Prevalence of acute pulmonary embolism at autopsy in patients with COVID-19. *Am J Cardiol.* 2022;171:159-64. DOI:10.1016/j.amjcard.2022.01.051
- Петриков С.С., Иванников А.А., Васильченко М.К. и др. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть 1. Патофизиология, патоморфология, осложнения, долгосрочный прогноз. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2021;10(1):14-26 [Petrikov SS, Ivannikov AA, Vasilchenko MK, et al. COVID-19 and Cardiovascular System: Pathophysiology, Pathomorphology, Complications, Long-Term Prognosis. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care».* 2021;10(1):14-26 (in Russian)]. DOI:10.23934/2223-9022-2021-10-1-14-26
- Cheng NM, Chan YC, Cheng SW. COVID-19 related thrombosis: A mini-review. *Phlebology.* 2022;37(5):326-37. DOI:10.1177/02683555211052170
- Об утверждении алгоритма действий врача при поступлении в стационар пациента с подозрением на внебольничную пневмонию, коронавирусную инфекцию (COVID-19), порядка выписки из стационара пациентов с внебольничной пневмонией, коронавирусной инфекцией (COVID-19), для продолжения лечения в амбулаторных условиях (на дому). Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 08.04.2020 №373 (ред. от 17.04.2020). Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/document/default/view/1245.html>. Ссылка активна на 02.05.2023 [Ob utverzhdenii algoritma deistvii vracha pri postuplenii v stacionar patsienta s podozreniem na vnebol'nichnuiu pnevmoniiu, koronavirusnuiu infektsiiu (COVID-19), poriadka vypiski iz stacionara patsientov s vnebol'nicnoi pnevmoniei, koronavirusnoi infektsiei (COVID-19), dlia prodolzheniia lecheniia v ambulatornykh usloviakh (na domu). Prikaz Departamenta zdoravookhraneniia g. Moskvy ot 08.04.2020 №373 (red. ot 17.04.2020). Available at: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/document/default/view/1245.html>. Accessed: 02.05.2023 (in Russian)].
- Власов Т.Д., Яшин С.М. Артериальные и венозные тромбозы. Всегда ли применима триада Вирхова? *Региональное кровообращение и микроциркуляция.* 2022;21(1):78-86 [Vlasov TD, Yashin SM. Arterial and venous thrombosis. Is the Virchow's triad always valid? *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2022;21(1):78-86 (in Russian)]. DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-78-86
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnelt M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120-8. DOI:10.1056/NEJMoa2015432
- Fülöp T, Larbi A, Witkowski JM. Human inflammation. *Gerontology.* 2019;65(5):495-504. DOI:10.1159/000497375
- Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И., и др. Артериальная гипертензия и неблагоприятное течение COVID-19 среди госпитализированных больных: данные когортного исследования из России. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2023;19(1):4-10 [Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, et al. Arterial Hypertension and Severe COVID-19 in Hospitalized Patients: Data from a Cohort Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2023;19(1):4-10 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-10
- Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., и др. Предикторы возникновения фибрилляции предсердий у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19). *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5095 [Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Bragina AE, et al. Predictors of atrial fibrillation in patients with COVID-19. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(7):5095 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5095
- Jing H, Wu X, Xiang M, et al. Pathophysiological mechanisms of thrombosis in acute and long COVID-19. *Front Immunol.* 2022;13:992384. DOI:10.3389/fimmu.2022.992384
- Acanfora D, Acanfora C, Ciccone MM, et al. The Cross-Talk between Thrombosis and Inflammatory Storm in Acute and Long-COVID-19: Therapeutic Targets and Clinical Cases. *Viruses.* 2021;13(10):1904. DOI:10.3390/v13101904
- Savla SR, Prabhavalkar KS, Bhatt LK. Cytokine storm associated coagulation complications in COVID-19 patients: Pathogenesis and Management. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;19(11):1397-413. DOI:10.1080/14787210.2021.1915129
- Obi AT, Barnes GD, Napolitano LM, et al. Venous thrombosis epidemiology, pathophysiology, and anticoagulant therapies and trials in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(1):23-35. DOI:10.1016/j.jvsv.2020.08.030
- Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020;77(2):198-209. DOI:10.1111/his.14134

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.05.2023



OMNIDOCTOR.RU

Особенности течения COVID-19 у больных сахарным диабетом 2-го типа

Е.А. Карасева^{✉1}, В.А. Мартынов¹, Т.Е. Филатова¹, В.В. Малеев², В.Ю. Гришин³, Н.С. Пронин¹, Е.И. Вербицкая¹, В.И. Попова¹

¹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия;

²ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

³ГБУ РО «Областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Рязань, Россия

Аннотация

Цель. Выявить особенности течения COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) в зависимости от приема гипогликемической терапии на догоспитальном этапе во взаимосвязи с функциональным состоянием почек.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 291 истории болезни пациентов с COVID-19 и СД 2, госпитализированных в ГБУ РО «ОКБ им. Н.А. Семашко» с января по декабрь 2021 г., с включением основных клинико-лабораторных параметров.

Результаты. Среди госпитализированных больных COVID-19 и СД 2 имели более высокую летальность. Анализ историй болезни умерших пациентов с COVID-19 и СД 2 показал, что при поступлении показатели индекса массы тела (ИМТ), С-реактивного белка, креатинина были выше, чем у выживших, и составили соответственно: по ИМТ – 33 [30; 39] и 33 [28; 36] кг/м³; $p=0,039$, по уровню С-реактивного белка – 77 [47,5; 106,0] и 57 [27,0; 89,0] мг/л; $p=0,015$, по уровню креатинина – 89 [70,0; 144,0] и 82 [66,0; 101,0] мкмоль/л; $p=0,039$. Установлено, что на 2-й неделе госпитализации в группе умерших пациентов с COVID-19 и СД 2 уровень креатинина был статистически значимо выше, чем у выживших больных, и составил соответственно 94,5 [71,5; 141,0] и 72,5 [57,0; 88,0] мкмоль/л; $p<0,001$. Вероятность летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19 и СД 2 зависела от ИМТ и уровня креатинина на 2-й неделе госпитализации. Пациенты с СД 2, которые на догоспитальном этапе принимали ингибиторы дипептидилпептидазы-4/агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1/ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, имели достоверно более низкий уровень креатинина на 2-й неделе госпитализации.

Заключение. У пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения с сопутствующим СД 2 следует обращать особое внимание на сочетание высокого ИМТ и креатинина на 2-й неделе госпитализации, что является прогностически неблагоприятным предиктором летального исхода у данной категории больных.

Ключевые слова: COVID-19, сахарный диабет 2-го типа, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, креатинин

Для цитирования: Карасева Е.А., Мартынов В.А., Филатова Т.Е., Малеев В.В., Гришин В.Ю., Пронин Н.С., Вербицкая Е.И., Попова В.И. Особенности течения COVID-19 у больных сахарным диабетом 2-го типа. Терапевтический архив. 2023;95(11):913–918. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202478

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Features of the course of COVID-19 in patients with type 2 diabetes mellitus

Elena A. Karaseva^{✉1}, Vladimir A. Martynov¹, Tatyana E. Filatova¹, Viktor V. Maleev², Vladimir Yu. Grishin³, Nikita S. Pronin¹, Elena I. Verbitskaya¹, Valeriia I. Popova¹

¹Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;

²Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

³Semashko Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russia

Abstract

Aim. To identify the features of the course of COVID-19 in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), depending on the intake of hypoglycemic therapy at the prehospital stage, in conjunction with the functional state of the kidneys.

Materials and methods. A retrospective analysis of 291 case histories of patients with COVID-19 and T2DM hospitalized in the infection department of Semashko Regional Clinical Hospital from January to December 2021, including the main clinical and laboratory parameters.

Results. Among hospitalized patients with COVID-19, patients with T2DM had a higher mortality rate. An analysis of the case histories of deceased patients with COVID-19 and T2DM showed that at admission, body mass index (BMI), C-reactive protein, and creatinine were higher than those of survivors and amounted to BMI – 33 [30; 39] and 33 [28; 36] kg/m³; $p=0.039$, C-reactive protein – 77 [47.5; 106.0] and 57 [27.0; 89.0] mg/L; $p=0.015$, in terms of creatinine level – 89 [70.0; 144.0] and 82 [66.0; 101.0] μmol/L; $p=0.039$, respectively. It was found that in the second week of hospitalization in the group of deceased patients with COVID-19 and T2DM, the creatinine level was statistically significantly higher than in surviving patients and amounted to 94.5 [71.5; 141.0] and 72.5 [57.0; 88.0] μmol/L; $p<0.001$, respectively. The probability of death in hospitalized patients with type 2 COVID-19 and T2DM depended on BMI and creatinine levels at the second week of hospitalization. Patients with prehospital correction of hyperglycemia dipeptidyl peptidase-4 inhibitors/glucagon-like peptide-1 receptor agonists/sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors had significantly lower creatinine levels at week 2 of hospitalization.

Conclusion. In patients with moderate to severe COVID-19 with concomitant T2DM, special attention should be paid to the combination of high BMI and creatinine in the second week of hospitalization, which is a prognostically unfavorable predictor of death in such patients.

Keywords: COVID-19, type 2 diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, creatinine

For citation: Karaseva EA, Martynov VA, Filatova TE, Maleev VV, Grishin VYu, Pronin NS, Verbitskaya EI, Popova VI. Features of the course of COVID-19 in patients with type 2 diabetes mellitus. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(11):913–918.

DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202478

Информация об авторах / Information about the authors

✉Карасева Елена Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО РязГМУ. E-mail: ekar83@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1378-046X

✉Elena A. Karaseva. E-mail: ekar83@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1378-046X

Введение

К группам риска тяжелого течения COVID-19 и летального исхода (ЛИ) с самого начала пандемии отнесены лица старше 60 лет, пациенты с хроническими заболеваниями (сахарным диабетом – СД, ожирением, болезнями сердечно-сосудистой системы и т.д.) [1–3]. Причинами более тяжелого течения COVID-19 на фоне СД 2-го типа (СД 2) являются следующие патологические факторы: хроническая гипергликемия (ГГ), высокий индекс массы тела (ИМТ), коррелирующий с содержанием лептина, повышенная активность дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), высокий уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), нарушения со стороны клеточного и гуморального иммунитета [3–5]. Эти патологические сдвиги компенсируются сахароснижающей терапией (ССТ).

Лечение СД 2 начинают с метформина и при необходимости назначают ингибиторы ДПП-4 (иДПП-4), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГТ-2) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) [6, 7].

Более благоприятный прогноз COVID-19 у пациентов с СД 2 связывают с приемом метформина, иДПП-4, арГПП-1, иНГТ-2 [8–12].

По мнению отечественных исследователей, прием данных препаратов, назначенных пациентам до заражения COVID-19, может быть продолжен при контроле гликемии с учетом показаний и противопоказаний. У госпитализированных пациентов в острый период COVID-19 препаратом выбора для коррекции ГГ остается инсулин, при этом больные на инсулинотерапии имеют более высокую летальность [6, 13, 14].

Нужно понимать, что, несмотря на снижение уровня глюкозы, у пациентов с СД 2 имеются функциональные нарушения органов и систем вследствие ангиопатий, которые могут усиливаться при инфекции SARS-CoV-2.

Так, одним из органов, в котором при COVID-19 развивается интенсивное воспаление, являются почки. В подоцитах, мезангиальных клетках, париетальном эпителии капсулы Боумена, клетках проксимальных канальцев и собирательных трубочек достаточно рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2, к которому тропен SARS-CoV-2. У пациентов с СД 2 вследствие его длительного течения функция почек часто нарушена из-за ангиопатий, в том числе генетически обусловленных, что на фоне COVID-19

вызывает прогрессирование почечной недостаточности, развитие лактацидоза, приводящих к ЛИ [11, 15]. С учетом возрастающего риска дегидратации, гипоксии и лактацидоза у пациентов с COVID-19 необходимо вести тщательный контроль функции почек [13, 16].

Цель исследования – выявить особенности течения COVID-19 у пациентов с СД 2 в зависимости от приема гипогликемической терапии на догоспитальном этапе во взаимосвязи с функциональным состоянием почек.

Задачи исследования:

- выявить частоту ЛИ в зависимости от использования ССТ на догоспитальном этапе;
- определить клиничко-лабораторные характеристики пациентов с различными схемами гипогликемической терапии;
- оценить характер почечной функции по уровню креатинина и скорости клубочковой фильтрации у пациентов с COVID-19 и СД 2 в зависимости от типа догоспитальной коррекции ГГ.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование историй болезни пациентов, госпитализированных в инфекционное отделение ГБУ РО «ОКБ им. Н.А. Семашко» с января по декабрь 2021 г. с диагнозом новой коронавирусной инфекции. Все пациенты соответствовали критериям среднетяжелого, тяжелого или крайне тяжелого течения заболевания. Диагноз COVID-19 у них подтверждался в 1-е сутки госпитализации выявлением в мазках из носоглотки РНК SARS-CoV-2 методом амплификации нуклеиновых кислот в условиях реального времени, согласно действующим временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Всего за 2021 г. в ГБУ РО «ОКБ им. Н.А. Семашко» пролечены 1967 пациентов, мужчин – 807 (41%), женщин – 1160 (59%), средний возраст составил 62 (53–70) года, min – 19, max – 94. Из них умерли 189 (9,6%) человек. Согласно дизайну исследования (рис. 1) для анализа отобрана 291 история болезни пациентов с СД 2, а также 205 историй болезни пациентов со стрессовой ГГ (СГГ), которые, как и пациенты с СД 2, имеют высокие риски неблагоприятного течения при COVID-19 [17]. Средний возраст больных составил 65 (60–72) лет, min – 22, max – 88. Среди включенных в анализ были 175 (35,2%) мужчин и 321 (64,8%) женщина.

Информация об авторах / Information about the authors

Мартынов Владимир Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО РязГМУ. ORCID: 0000-0002-0117-0613

Филатова Татьяна Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО РязГМУ. ORCID: 0000-0002-6498-3232

Малеев Виктор Васильевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., советник дир. по научной работе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». ORCID: 0000-0001-5748-178X

Гришин Владимир Юрьевич – зав. инфекционным отд-нием ГБУ РО «ОКБ им. Н.А. Семашко». ORCID: 0000-0002-5874-3005

Пронин Никита Сергеевич – студент лечебного фак-та ФГБОУ ВО РязГМУ. ORCID: 0000-0001-5298-3721

Вербицкая Елена Игоревна – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО РязГМУ. ORCID: 0000-0001-5538-9701

Попова Валерия Игоревна – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО РязГМУ. ORCID: 0000-0003-3174-7695

Vladimir A. Martynov. ORCID: 0000-0002-0117-0613

Tatyana E. Filatova. ORCID: 0000-0002-6498-3232

Viktor V. Maleev. ORCID: 0000-0001-5748-178X

Vladimir Yu. Grishin. ORCID: 0000-0002-5874-3005

Nikita S. Pronin. ORCID: 0000-0001-5298-3721

Elena I. Verbitskaya. ORCID: 0000-0001-5538-9701

Valeriia I. Popova. ORCID: 0000-0003-3174-7695

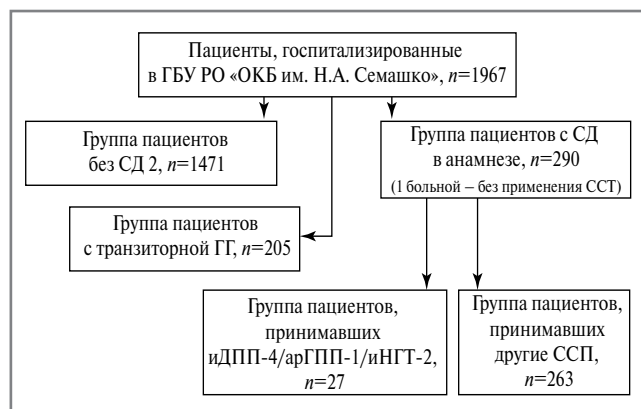


Рис. 1. Дизайн исследования.

Fig. 1. Study design.

В 1-е сутки госпитализации пациентам проводилось комплексное лабораторно-инструментальное обследование для оценки тяжести их состояния. Из сопутствующих заболеваний отмечались атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, онкологические заболевания в стадии ремиссии, аутоиммунные заболевания без приема сопутствующей иммуносупрессивной терапии. В группе пациентов, имеющих СД 2 до госпитализации, дополнительно выделяли группы больных в зависимости от лекарственных препаратов, используемых для коррекции ГГ. На догоспитальном этапе применялись различные лекарственные препараты и схемы их сочетания. Учитывая хорошие прогностические данные, мы выделили 1-ю группу пациентов, которые на догоспитальном этапе лечились иДПП-4, арГПП-1 и иНГТ-2. Во 2-ю группу вошли пациенты, не принимавшие указанные препараты. Для оценки течения COVID-19 у пациентов в зависимости от эндокринологического анамнеза выбраны наиболее типичные и показательные лабораторные и инструментальные методы оценки: уровень D-димера, С-реактивного белка (СРБ), ферритина на момент поступления, объем поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ), тяжесть течения основного заболевания (интенсивность кислородотерапии), уровень креатинина на момент госпитализации и на 2-й неделе лечения, так как именно в эти сроки чаще всего начинается развитие острого респираторного дистресс-синдрома и других осложнений инфекции COVID-19 [18]. Анализировался исход основного заболевания. Течение сопутствующих нарушений углеводного обмена оценивали по уровням глюкозы натощак на момент госпитализации и на 2-й неделе лечения, максимальной ГГ за время госпитализации, максимальных доз инсулина, требующихся для коррекции.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (ООО «Статтех», Россия).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me), нижних и верхних квартилей [Q1; Q3]. Категориальные данные указаны в виде абсолютных значений и процентных долей. Сравнение 2 групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

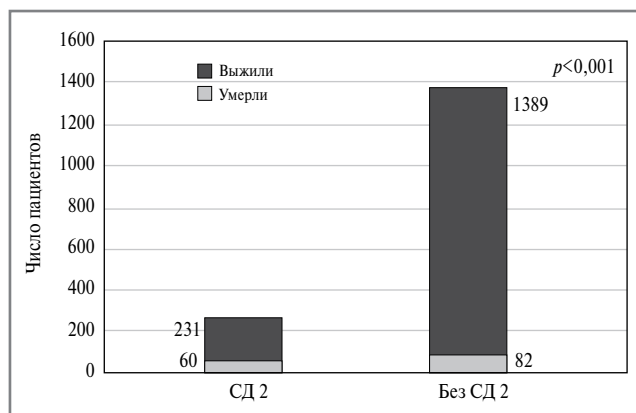


Рис. 2. Частота ЛИ среди пациентов с СД 2 и без такового.

Fig. 2. The frequency of death among patients with type 2 diabetes and without.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Результаты

У пациентов с СД 2 получены статистически значимые различия при оценке летальности. Шансы ЛИ увеличивались у пациентов, имеющих СД 2, в 4,4 раза (95% доверительный интервал – ДИ 3,07–6,31; $p<0,001$); рис. 2.

Более детальное исследование группы пациентов с СД 2 показало, что пациенты, имеющие СД в анамнезе, отличались от пациентов с СГГ по следующим параметрам, отраженным в табл. 1.

При этом в группе больных СД 2 чаще умирали пациенты с более высоким ИМТ (33 [30; 39] кг/м²), большими значениями уровня креатинина при поступлении (89 [70,0; 144,0] мкмоль/л), большими значениями уровня СРБ (77 [47,5; 106,0] мг/л) и более высокими значениями уровня креатинина на 2-й неделе госпитализации (94,5 [71,5; 141,0] мкмоль/л) по сравнению с группой пациентов с СГГ, у которых исследуемые показатели соответственно составили: ИМТ – 33 [28; 36] кг/м²; $p=0,039$, креатинин – 82 [66,0; 101,0] мкмоль/л; $p=0,039$, СРБ – 57 [27,0; 89,0] мг/л; $p=0,015$, креатинин через 2 нед госпитализации – 72,5,0 [57,0; 88,0] мкмоль/л; $p<0,001$.

При анализе возможных лабораторных предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с СД 2 разработана прогностическая модель для определения вероятности ЛИ в зависимости от уровня креатинина на 2-й неделе госпитализации и ИМТ при поступлении методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \\ z = -5,101 + 0,023X \text{ (креатинин 2)} + 0,052X \text{ (ИМТ)},$$

где P – вероятность ЛИ, X (креатинин 2) – уровень креатинина на 2-й неделе госпитализации, X (ИМТ) – ИМТ при поступлении.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p<0,001$). Исходя из значений регрессионных коэффициентов ИМТ при поступлении и уровень креатинина на 2-й неделе заболевания имели прямую связь с ЛИ.

Таблица 1. Сравнение пациентов, имеющих СД 2 в анамнезе, и пациентов с СГГ**Table 1. Comparison of patients with type 2 diabetes mellitus in history and patients with stress hyperglycemia**

Показатели		Пациенты с СД в анамнезе, n=291	Пациенты с СГГ, n=205	p
Пол	Мужской, абс. (%)	98 (33,7)	77 (37,6)	0,373
	Женский, абс. (%)	193 (66,3)	128 (62,4)	
Возраст, Ме		66 [60; 71]	65 [60; 71]	0,169
ИМТ, кг/м ³		32,93±0,367, 95% ДИ 32,21–33,65	31,92±0,43, 95% ДИ 31,07–32,77	0,077
Уровень глюкозы при поступлении, ммоль/л		12 [8,9; 15,6]	9,6 [7,8; 12,6]	<0,001*
Уровень глюкозы натощак на 2-й неделе, ммоль/л		10,5 [8,1; 14,6]	9,1 [7,0; 12,5]	<0,001*
Максимальный уровень глюкозы за время госпитализации, ммоль/л		14,8 [11,6; 19,3]	13,0 [10,0; 16,2]	<0,001*
Максимальная доза инсулина разовая, требующаяся для нормализации ГГ, Ед		7 [5; 9]	6 [5; 8]	<0,001*
Длительность госпитализации, койко-дни		14 [11; 19]	15 [11; 21]	0,415
Исход заболевания	Выжили, абс. (%)	231 (79,4)	158 (77,1)	0,538
	Умерло, абс. (%)	60 (20,6)	47 (22,9)	
СРБ, мг/л		62 [30; 93]	59 [31; 82]	0,561
D-димер, мг/л		0,74 [0,45; 1,41]	0,76 [0,45; 1,51]	0,573
Ферритин, нг/мл		120 [84; 251]	158 [95,5; 420,5]	0,055
Уровень креатинина при поступлении, мкмоль/л		83 [67,0; 106,0]	79 [64,0; 95,0]	0,041*
Уровень креатинина на 2-й неделе госпитализации, мкмоль/л		76 [58,0; 94,0]	72,5 [56,0; 90,0]	0,091
КТ-1, абс. (%)		35 (70,0)	15 (30,0)	0,046*
КТ-2, абс. (%)		60 (49,2)	62 (50,8)	
КТ-3, абс. (%)		119 (59,5)	81 (40,5)	
КТ-4, абс. (%)		77 (62,6)	46 (37,4)	
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	Есть	271 (93,1)	174 (84,9)	0,003*
	Нет	20 (6,90)	31 (15,1)	
Постинфарктный кардиосклероз, абс. (%)	Есть	38 (13,1)	18 (8,8)	0,138
	Нет	253 (86,9)	187 (91,2)	
Нарушения ритма в анамнезе, абс. (%)	Есть	111 (38,1)	65 (31,7)	0,140
	Нет	180 (61,9)	140 (68,3)	
Онкологические заболевания, абс. (%)	Есть	80 (27,5)	57 (27,8)	0,939
	Нет	211 (72,5)	148 (72,2)	

*различия показателей статистически значимы (p<0,05).

При оценке зависимости вероятности летальности от значения логистической функции Р с помощью ROC-анализа получена следующая кривая (рис. 3).

AUC под ROC-кривой составила 0,721±0,042 с 95% ДИ 0,638–0,804. Полученная модель была статистически значимой (p<0,001).

Пороговое значение логистической функции Р в точке cut-off составило 0,266. Смертельный исход прогнозировался при значении логистической функции Р выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 60,0 и 78,9% соответственно.

Среди наших больных новые сахароснижающие препараты (ССП) и ДПП-4/арГПП-1/иНГТ-2 получали на догоспитальном этапе 27 из 291 пациентов (см. рис. 1). У них отмечался более низкий уровень креатинина на 2-й неделе госпитализации 66 [54,0; 82,0] мкмоль/л, чем у пациентов, не принимающих указанные препараты:

76,5 [64,5; 95,0] мкмоль/л; p=0,028. По другим параметрам достоверных различий не получено.

Обсуждение

В нашем исследовании пациенты с COVID-19 на фоне СД 2 имели более высокую летальность, чем пациенты без СД, что согласуется с данными других исследований [1, 2].

У пациентов с COVID-19, имеющих диагностированный СД 2, несмотря на применение ССТ в анамнезе, отмечались более выраженные нарушения углеводного обмена и им требовались более высокие дозы инсулина для коррекции ГГ. Возможно, это связано с недостаточной коррекцией ГГ у больных СД 2 в период пандемии COVID-19 или с более выраженными проявлениями эндокринной патологии [19, 20]. Пациенты с СД 2 также имели худшие показатели функционального состояния почек на момент госпитализации. При этом повышение креатинина на 2-й неделе

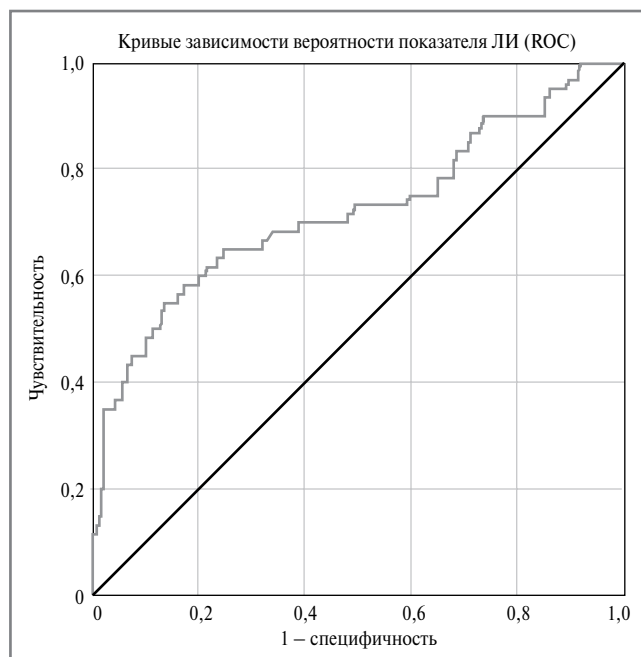


Рис. 3. ROC-кривые зависимости вероятности показателя ЛИ от значения логистической функции P.

Fig. 3. ROC-curves of dependence of probability of fatality indicator from value of logistic function P.

госпитализации в сочетании с высоким ИМТ явились неблагоприятным предиктором ЛИ у пациентов с COVID-19.

Вероятнее всего, длительно текущий СД 2 может приводить к прогрессированию почечной дисфункции вплоть до развития почечной недостаточности, что, в свою очередь, может отражаться в более высоких значениях показателя креатинина [19].

При наличии в анамнезе приема новых групп ССП (иДПП-4, арГПП-1, иНГТ-2) у пациентов с COVID-19 и СД 2 на 2-й неделе исследования определялся значимо более низкий уровень креатинина. У госпитализированных пациентов с COVID-19 и СД 2 не установлено достоверного влияния лечения новыми ССП на исходы (летальность), что может быть обусловлено относительно небольшой группой выборки (27 человек) и требует дальнейшего изучения.

Заключение

Госпитализированные пациенты с COVID-19 и сопутствующим СД 2 имели более высокие шансы ЛИ, чем пациенты без СД 2.

Умершие пациенты с сопутствующим СД 2 имели более высокий ИМТ, уровень креатинина, СРБ на момент поступления и уровень креатинина на 2-й неделе госпитализации.

Пациенты с COVID-19 и СД 2 в анамнезе имели худшие показатели углеводного обмена и им требовалась более интенсивная инсулинотерапия для коррекции ГГ по сравнению с больными, у которых развивалась СГГ.

Пациенты, которые получали на догоспитальном этапе новые препараты иДПП-4/арГПП-1/иНГТ-2, через 2 нед госпитализации имели показатели креатинина крови ниже, чем больные с другими вариантами догоспитальной терапии СД 2.

У пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения заболевания с сопутствующим СД 2 следует обращать особое внимание на функциональное состояние почек, прежде всего на уровень креатинина крови. Повышение уровня креатинина в сочетании с высоким ИМТ на момент госпитализации является прогностически неблагоприятным предиктором ЛИ у пациентов с COVID-19.

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 the patients for publication of relevant medical information.

Список сокращений

арГПП – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
ГГ – гипергликемия
ДИ – доверительный интервал
ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4
иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4
ИМТ – индекс массы тела
иНГТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

КТ – компьютерная томография
ЛИ – летальный исход
СГГ – стрессовая гипергликемия
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
СРБ – С-реактивный белок
ССП – сахароснижающий препарат
ССТ – сахароснижающая терапия

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Qin W, Bai W, Liu K, et al. Clinical course and risk factors of disease deterioration in critically ill patients with COVID-19. *Hum Gene Ther*. 2021;32(5-6):310-5. DOI:10.1089/hum.2020.255
2. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science*. 2022;375(6585):1122-7. DOI:10.1126/science.abm8108
3. Akbariomi M, Hosseini MS, Rashidani J, et al. Clinical characteristics and outcome of hospitalized COVID-19 patients with diabetes: A single-center, retrospective study in Iran. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;169:108467. DOI:10.1016/j.diabres.2020.108467
4. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med*. 2006;23(6):623-8. DOI:10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x
5. Сорокина Ю.А., Суханов С.А., Николаева А.А., и др. Сахароснижающая терапия у больных сахарным диабетом 2 типа и COVID-19. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(6):10-9 [Sorokina YuA, Sukhanov SA, Nikolaeva AA, et al. Hypoglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(6):10-9 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2022-18-6-10-19
6. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., и др. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов. *Сахарный диабет*. 2022;25(1):27-49 [Dedov II, Mokrysheva NG, Shestakova MV, et al. Glycemia control and choice of antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19: A consensus decision of the board of experts of the Russian association of endocrinologists. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(1):27-49 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12873
7. Коцкая А.В., Салайчук Е.В., Кудинов В.И., и др. Вариативность артериального давления и ритма сердца у больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом, влияние ингибитора натрийглюкозного ко-транспортера 2 типа. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2021;29(4):489-96 [Kotskaya AV, Salaychuk EV, Kudinov VI, et al. Variability of arterial pressure and cardiac rhythm in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus: Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021;29(4):489-96 (in Russian)]. DOI:10.17816/PAVLOVJ72376
8. Luo P, Qiu L, Liu Y, et al. Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(1):69-72. DOI:10.4269/ajtmh.20-0375
9. Solerte SB, D'Addio F, Trevisan R, et al. Sitagliptin treatment at the time of hospitalization was associated with reduced mortality in patients with type 2 diabetes and COVID-19: A multicenter case-control retrospective observational study. *Diabetes Care*. 2020;43(12):2999-3006. DOI:10.2337/dc20-1521
10. Abuhasira R, Ayalon-Dangur I, Zaslavsky N, et al. A randomized clinical trial of linagliptin vs. standard of care in patients hospitalized with diabetes and COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:794382. DOI:10.3389/fendo.2021.794382
11. Wargny M, Potier L, Gourdy P, et al. Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: Updated results from the nationwide CORONADO study. *Diabetologia*. 2021;64(4):778-94. DOI:10.1007/s00125-020-05351-w
12. Zhu Z, Zeng Q, Liu Q, et al. Association of glucose-lowering drugs with outcomes in patients with diabetes before hospitalization for COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(12):e2244652. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2022.44652
13. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации. *Проблемы эндокринологии*. 2020;66(1):35-46 [Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, Dedov II. Diabetes and COVID-19: Analysis of the clinical outcomes according to the data of the Russian Diabetes Registry. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):35-46 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12458
14. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):211-2. DOI:10.1016/j.dsx.2020.03.002
15. Берстнева С.В., Шаханов А.В., Янкина С.В. Гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензиновой системы и факторы эндотелия, в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(3):420-8 [Berstneva SV, Shakhonov AV, Yankina SV. Genes coding for components of renin-angiotensin system and factors of endothelium and their role in development of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(3):420-8 (in Russian)]. DOI:10.23888/HMJ201863420-428
16. Gao Y, Liu T, Zhong W, et al. Risk of metformin in patients with type 2 diabetes with COVID-19: A preliminary retrospective report. *Clin Transl Sci*. 2020;13(6):1055-9. DOI:10.1111/cts.12897
17. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: An essential survival response. *Crit Care*. 2013;17(2):305. DOI:10.1186/cc12514
18. Gibson PG, Qin L, Puah SH. 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.e1. DOI:10.5694/mja2.50674
19. World Health Organization 4 September 2020. COVID-19: Scientific briefs. Responding to noncommunicable diseases during and beyond the COVID-19 pandemic: Policy brief. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Non-communicable_diseases-Policy_brief-2020.1. Accessed: 20.09.2023.
20. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364(9):829-41. DOI:10.1056/NEJMoa1008862

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.02.2023



OMNIDOCTOR.RU

Факторы прогноза у онкогематологических пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом С

М.С. Ножкин¹, Д.А. Лиознов^{✉1,2}, Т.В. Антонова¹, О.В. Горчакова¹, Э.М. Гольдштейн³, М.О. Попова¹, Т.В. Шнейдер⁴

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³Гарвардская школа общественного здравоохранения, Бостон, США;

⁴ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Настоящее исследование проведено для оценки влияния HCV-инфекции на прогноз у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. В исследование включили 96 госпитализированных пациентов с антителами к HCV, средний возраст – 37,8 (3,0–81,0) года, 39,6% из них страдали неходжкинской лимфомой. У 46,9% хронический гепатит С (ХГС) установлен до онкогематологического заболевания, у 38,5% – одновременно с гематологическим заболеванием и у 14,6% – в период лечения основного заболевания. Клинико-биохимические признаки ХГС у большинства пациентов были мало выражены, в 47,3% случаев выявлен минимальный фиброз печени (F0–1 по METAVIR), но у 40% – тяжелый фиброз или цирроз печени (F3–4). Противовирусную терапию ХГС до включения в исследования получили 20 (20,8%) больных. При проведении регрессионного анализа статистически значимыми факторами, влияющими на летальный исход у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и сопутствующим ХГС, были возраст старше 55 лет, позднее начало противовирусной терапии и ухудшение нутритивного статуса. Результаты опроса врачей онкогематологических стационаров Санкт-Петербурга показали их недостаточную осведомленность о проявлениях и рисках, связанных с HCV-инфекцией, а также о возможностях современной противовирусной терапии.

Ключевые слова: вирус гепатита С, HCV, хронический гепатит С, онкогематологические заболевания, прогноз, регрессионный анализ, опрос и анкетирование

Для цитирования: [Ножкин М.С.,] Лиознов Д.А., Антонова Т.В., Горчакова О.В., Гольдштейн Э.М., Попова М.О., Шнейдер Т.В. Факторы прогноза у онкогематологических пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом С. Терапевтический архив. 2023;95(11):919–923. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202473

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Prognostic factors in patients with hematological malignancies and concomitant chronic hepatitis C

Mikhail S. Nozhkin¹, Dmitry A. Lioznov^{✉1,2}, Tamara V. Antonova¹, Olga V. Gorchakova¹, Edward M. Goldstein³, Marina O. Popova¹, Tatyana V. Shneyder⁴

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia;

³Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, USA;

⁴Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The study evaluated the impact of HCV infection on the prognosis in patients with hematological malignancies. A total of 96 patients with anti-HCV antibodies were enrolled, with the age of 37.8 (3.0–81.0) years old, 39.6% had non-Hodgkin's lymphoma. Chronic hepatitis C (CHC) was diagnosed in 46.9% patients prior to malignancy development, in 38.5% patients simultaneously with malignancy, and in 14.6% patients during malignancy treatment. Clinical and biochemical signs of HCH were mild in most of the patients, minimal liver fibrosis (F0–1 by METAVIR system) was discovered in 47.3% patients, severe fibrosis or cirrhosis (F3–4) was diagnosed in 40% of participants. Only 20 (20.8%) of patients received antiviral therapy against HCV prior to enrollment. Regression analysis demonstrated that age >55 years old, late onset of antiviral therapy, and poor nutritional status were significant predictors of death from hematological malignancy. Survey conducted among physicians of hematological oncology hospitals in Saint Petersburg revealed gaps in knowledge on presentation and risks of HCV infection, as well as on opportunities of modern antiviral therapy.

Keywords: hepatitis C virus, chronic hepatitis C, hematologic malignancy, prognosis, regression analysis, surveys, and questionnaires

For citation: [Nozhkin MS,] Lioznov DA, Antonova TV, Gorchakova OV, Goldstein EM, Popova MO, Shneyder TV. Prognostic factors in patients with hematological malignancies and concomitant chronic hepatitis C. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(11):919–923. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202473

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Лиознов Дмитрий Анатольевич – д-р мед. наук, доц., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», дир. ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева». E-mail: dlioznov@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3643-7354

✉ Dmitry A. Lioznov. E-mail: dlioznov@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3643-7354

Ножкин Михаил Сергеевич – канд. мед. наук, ассистент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0003-4828-6709

Mikhail S. Nozhkin. ORCID: 0000-0003-4828-6709

Введение

Распространенность инфекции, вызванной вирусом гепатита С (hepatitis C virus – HCV), чрезвычайно высока. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2017 г. в мире зарегистрирован 71 млн случаев гепатита С [1]. Доля инфицированного населения колеблется от 0,5 до 1,5% в странах Западной Европы и Австралии, в странах Юго-Восточной Азии и Средиземноморья – 3,2%, в Пакистане и в странах южнее Сахары – от 4 до 9% [2]. Заболеваемость HCV-инфекцией в Российской Федерации в 2017 г. составила 34,63 случая на 100 тыс. населения. Несмотря на незначительное уменьшение впервые выявленной инфекции, кумулятивное число инфицированных в 2017 г. составило 614 195. Этот показатель ежегодно увеличивается [3].

Учитывая медико-социальную значимость, в 2016 г. Всемирная ассамблея здравоохранения одобрила Глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016–2021 гг. Целью стратегии является элиминация вирусного гепатита как угрозы здоровью населения к 2030 г. путем сокращения новых случаев инфицирования на 90% и смертности на 65%. В последние годы распространенность хронического гепатита С (ХГС) начинает снижаться в некоторых странах благодаря профилактическим мерам и новым возможностям терапии.

В подавляющем большинстве случаев ХГС с длительным торпидным течением сопровождается риском формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, что требует раннего выявления заболевания и проведения противовирусной терапии (ПВТ). Онкогематологические пациенты являются группой повышенного риска заражения HCV-инфекцией и развития ХГС.

Лечение ХГС длительное время проводилось исключительно с использованием препаратов интерферона α , что ограничивало применение этих схем у пациентов с сопутствующей патологией, в том числе злокачественными заболеваниями кроветворной и лимфатической ткани. Появление препаратов с прямым противовирусным действием обеспечило высокую эффективность терапии ХГС с достижением устойчивого вирусологического ответа практически со 100% вероятностью. В настоящее время появились данные об эффективном применении препаратов с прямым противовирусным действием у этой категории пациентов [4, 5]. Между тем специалисты во всем мире

отмечают наличие существенных барьеров в обеспечении доступности ПВТ и необходимость повышения приверженности ей [1, 6].

На фоне сохранения высокой заболеваемости ХГС регистрируется рост числа онкологических заболеваний, в том числе кроветворной и лимфатической ткани. В этой связи представляет междисциплинарный интерес коморбидность этих состояний и влияние сопутствующего ХГС на течение и результаты лечения онкогематологических заболеваний, а также осведомленность врачей и пациентов о возможностях современной терапии гепатита С.

Целью исследования стала оценка влияния HCV-инфекции на прогноз основного заболевания у больных с онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы

Протокол настоящего наблюдательного исследования с ретроспективной частью одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». Все пациенты или их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Включение пациентов в исследование проводили 5 специализированных онкогематологических отделений стационаров Санкт-Петербурга в период с января 2018 по сентябрь 2019 г. Главным критерием включения являлся положительный результат обследования методом иммуноферментного анализа на антитела к HCV (анти-HCV) в сыворотке крови пациентов при госпитализации. В исследование не включали больных гепатоцеллюлярным раком.

Для оценки социально-демографических и анамнестических данных пациентов, эпидемиологических характеристик HCV-инфекции проводили анкетирование пациентов с помощью специально разработанных опросников; учитывали данные медицинской документации по ранее установленным онкогематологическим заболеваниям и ХГС.

При включении в исследование всем пациентам проводили клинико-лабораторное обследование, в том числе определение концентрации билирубина, активности аланинотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови, качественное (нижний порог определения – 60 МЕ/мл) и количественное определение РНК HCV и генотипирование HCV методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального

Информация об авторах / Information about the authors

Антонова Тамара Васильевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-1784-6235

Горчакова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. хронических вирусных инфекций Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0001-5458-4329

Гольдштейн Эдвард Михайлович – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. Гарвардской школы общественного здравоохранения. ORCID: 0000-0002-6795-0559

Попова Марина Олеговна – канд. мед. наук, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для взрослых Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доц. каф. гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0001-8536-5495

Шнейдер Татьяна Владимировна – врач-гематолог, зав. отд.-нием онкогематологии №1 ГБУЗ ЛОКБ, гл. внештатный гематолог Ленинградской области

Tamara V. Antonova. ORCID: 0000-0002-1784-6235

Olga V. Gorchakova. ORCID: 0000-0001-5458-4329

Edward M. Goldstein. ORCID: 0000-0002-6795-0559

Marina O. Popova. ORCID: 0000-0001-8536-5495

Tatyana V. Shneyder

Таблица 1. Распределение участников исследования в зависимости от диагноза онкогематологического заболевания

Table 1. Distribution of study participants by hematological malignancy diagnosis

Диагноз основного заболевания	Число пациентов (n=96)	%
Неходжкинская лимфома	38	39,6
Острый лимфобластный лейкоз	22	22,9
Острый миелобластный лейкоз	14	14,6
Лимфома Ходжкина	8	8,4
Множественная миелома	5	5,2
Хронический миелобластный лейкоз	5	5,2
Миелодиспластический синдром	2	2,1
Монокитарный лейкоз	1	1,0
Миелоидная саркома	1	1,0

времени. Наличие и степень выраженности фиброза печени по шкале METAVIR оценивали методом непрямой эластографии печени (Fibroscan).

Пациенты, получающие курсы полихимиотерапии (ПХТ) или трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), обследованы в динамике: после первого курса ПХТ или проведения ТГСК и через 180 дней от начала лечения. Продолжительность наблюдения от момента включения в исследование до 31 августа 2020 г. составила в среднем 543,5 (427,2; 730,5) дня. За весь период наблюдения 23 пациента нуждались в переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии, причем 4 из них с момента госпитализации. Летальный исход был в 18 случаях.

Дополнительно в рамках исследования проведен опрос 50 врачей онкогематологических отделений стационаров Санкт-Петербурга для оценки уровня осведомленности о диагностике и лечении ХГС и применения этих знаний в клинической практике. Использована анкета для врачей общей практики, разработанная и апробированная в Челябинской области [7].

Для обработки результатов исследования использована статистическая программа IBM SPSS Statistics 21. Влияние факторов, связанных с пациентом, на прогноз онкогематологического заболевания оценивали методом логистической регрессии.

Результаты и обсуждение

В исследование включены 106 пациентов, у которых при поступлении в онкогематологические отделения обнаружены анти-HCV. Из них 10 пациентов с диагнозами «апластическая анемия», «нейробластома», «гепатобластома», «саркома Юинга» и «тромбофилия» исключены из анализа. Когорту исследования представили 96 больных онкогематологическими заболеваниями, средний возраст которых составил 37,8 (3,0; 81,0) года. В исследуемой группе преобладали лица мужского пола – 59 (61,1%) человек. Самой многочисленной была группа пациентов с неходжкинской лимфомой (39,6%), относительно часто встречались острый лимфобластный лейкоз (22,9%) и острый миелобластный лейкоз (14,6%); **табл. 1**. Преобладание в исследуемой группе пациентов с неходжкинской лимфомой может быть связано с сопутствующей HCV-инфекцией, которая известна как кофактор развития этого заболевания [8, 9].

Различные схемы ПХТ получили 30 пациентов. Пяти больным провели ТГСК. Остальные пациенты получали симптоматическую терапию или находились под наблюдением после завершения курса лечения основного заболевания.

У 14 (13,2%) пациентов была сопутствующая ВИЧ-инфекция (все получали антиретровирусную терапию), в 7,2% случаев ($n=7$) в крови обнаружили анти-HBcor (при отсутствии других маркеров инфекции, вызванной вирусом гепатита В).

При сборе анамнеза установлено, что ХГС у 45 (46,9%) больных установлен до обнаружения онкогематологической патологии, у 37 (38,5%) пациентов ХГС диагностировали одновременно и у 14 (14,6%) человек – в период лечения основного заболевания.

Первичное обследование по поводу HCV-инфекции большинство пациентов ($n=79$, 82,3%) проходили в поликлинике по месту жительства; в онкогематологическом стационаре обследованы 25 (26,0%) человек, самостоятельно в частных центрах – 2 (2,1%) больных. При этом определение РНК HCV методом полимеразной цепной реакции проведено лишь 52 (54,2%) пациентам. Регулярно (1 раз в год) наблюдались у врача-инфекциониста 74 (77,0%) человека, ПБТ ХГС рекомендована 25 (23,6%) больным.

До включения в исследование 20 (20,8%) пациентов получили ПБТ с достижением стойкого вирусологического ответа, из них 15 человек – до установления онкогематологической патологии и 5 пациентов – на фоне терапии основного заболевания. Следует отметить, что лишь в 3 случаях терапия назначена сразу после выявления ХГС, остальным больным – период от 2 до 10 лет.

У 72 пациентов определен генотип вируса: у 38 (52,8%) больных выявлен HCV генотипа 1, у 30 (41,7%) человек – HCV генотипа 3 (что согласуется с популяционными данными в России в 2016–2017 гг.: 48,2 и 42,5% соответственно [3]), в остальных 4 (5,5%) случаях – HCV генотипа 2.

При поступлении в стационар желтуха кожных покровов была у 5 пациентов при повышении уровня билирубина от 55,7 до 258,0 мкмоль/л, у остальных больных этот показатель не превышал нормальные значения. В большинстве случаев в момент включения в исследование активность трансаминаз была в пределах нормы (≤ 40 Ед/л) или повышена не более чем в 2 раза по сравнению с нормой: АЛТ – у 85,8% пациентов, АСТ – у 85,0%.

Эластометрия печени проведена при включении в исследование 52 пациентам, ранее не получавшим ПБТ ХГС. Как видно из данных, представленных в **табл. 2**, в большинстве случаев выявлен минимальный фиброз печени (47,3%), при этом тяжелый фиброз и цирроз печени обнаружен у 23,6 и 16,4% больных соответственно, в 3 из этих случаев цирроз печени диагностирован клинически и подтвержден результатами ультразвукового исследования органов брюшной полости. Таким образом, при незначительных клинических проявлениях ХГС у 40% пациентов был тяжелый фиброз/цирроз печени, что характерно для этого заболевания.

К известным факторам, оказывающим негативное влияние на течение ХГС, относят избыточную массу тела и ожирение [10, 11]. Из 96 пациентов у 31,3% ($n=30$) отмечена избыточная масса тела и ожирение (индекс массы тела – ИМТ соответственно 25,1–30,0 и $>30,1$ кг/м²), при этом у 20 (20,8%) больных выявлена недостаточная масса тела (ИМТ $<18,5$ кг/м²).

Мы проанализировали факторы, влияющие на неблагоприятный исход онкогематологических заболеваний у больных с сопутствующим ХГС. Среди пациентов детского и подросткового возраста не было случаев смерти, по этой причине их данные исключили из анализа. Для построения

Таблица 2. Распределение пациентов с ХГС и онкогематологическими заболеваниями по исходной степени фиброза печени**Table 2. Distribution of patients with chronic hepatitis C and hematological malignancies by baseline liver fibrosis grade**

Степень фиброза печени (по шкале METAVIR)	кПа	Число пациентов	
	Me (min–max)	n	%
F0–1	4,8 (2,4–7,2)	26	47,3
F2	8,1 (7,5–9,6)	7	12,7
F3	11,5 (10,2–13,8)	13	23,6
F4	20,0 (15,2–26,3)	9*	16,4

*Для 3 пациентов подтверждение цирроза выполнили по данным ультразвукового исследования печени.

логистической регрессии использовали данные 74 больных в возрасте старше 18 лет, из которых 18 (24,3%) умерли в период наблюдения. В качестве возможных факторов, оказывающих влияние на исход, в первичной модели применяли возраст старше 55 лет; мужской пол; время (в годах) со дня установления диагноза онкогематологического заболевания; наличие неходжкинской лимфомы (в отличие от других онкогематологических заболеваний); сопутствующую ВИЧ-инфекцию; наличие анти-НВсг; ИМТ<20 кг/м². В качестве дополнительного предиктора исхода оценивали отсутствие ПБТ или ее назначение через 5 лет и более после установления диагноза ХГС.

Мы использовали логистическую регрессию для того, чтобы оценить влияние различных характеристик пациента на риск летального исхода онкогематологического заболевания с сопутствующим ХГС.

Для построения финальной модели логистической регрессии мы использовали тот набор факторов, при котором значение информационного критерия Акаике (AIC) является минимальным. В итоговой модели статистически значимыми предикторами смертельного исхода заболевания оказались возраст старше 55 лет (отношение шансов – ОШ 3,94 [95% ДИ 1,10–14,19]; $p=0,03$); ИМТ<20 (ОШ 4,37 [95% ДИ 1,04–18,32]; $p=0,04$) и назначение ПБТ через ≥ 5 лет после установления диагноза ХГС (ОШ 11,94 [95% ДИ 1,17–83,27]; $p=0,01$), что в целом согласуется с данными, полученными в других исследованиях. Пол пациента, длительность онкогематологического заболевания, диагноз «неходжкинская лимфома», сопутствующая ВИЧ-инфекция и наличие анти-НВсг не влияли на риск смерти пациентов ($p>0,05$ во всех случаях). Результаты финальной модели логистической регрессии показаны в табл. 3.

Для анализа осведомленности о современных подходах к диагностике и лечению HCV-инфекции нами проведен опрос 50 врачей специализированных онкогематологических отделений. Для подавляющего большинства респондентов (88%) критериями направления пациента на диагностику HCV-инфекции являлись повышение активности АЛТ и/или АСТ, клинические проявления гепатита (5%), сопутствующая ВИЧ-инфекция (62%). Определение анти-HCV недостаточным для подтверждения диагноза HCV-инфекции сочли 76% ($n=38$) респондентов, и 86% ($n=43$) указали на необходимость определения РНК вируса в сыворотке крови. При этом 33 (66%) врача отметили, что для выбора схемы терапии HCV-инфекции обязательным является определение генотипа вируса. В качестве ассоциированных с HCV-инфекцией заболеваний 84% ($n=42$) респондентов отметили гепатоцеллюлярный рак, и лишь 15 (30%) гематоло-

Таблица 3. Влияние различных факторов на риск смерти у больных с онкогематологическими заболеваниями с сопутствующим ХГС**Table 3. The impact of various factors on the risk of death in patients with hematological malignancies and concomitant chronic hepatitis C**

Предиктор	ОШ на летальный исход (увеличение риска смерти)	p -value
Возраст старше 55 лет	3,94 [95% ДИ (1,10–14,19)]	0,0358
ИМТ<20 кг/м ²	4,37 [95% ДИ (1,04–18,32)]	0,0440
ПБТ, проведенная более чем через 5 лет с момента диагноза ХГС	11,94 [95% ДИ (1,17–83,22)]	0,0123

гов указали на риск развития неходжкинской лимфомы при HCV-инфекции. В то же время увеличение риска развития гепатоцеллюлярного рака и неходжкинской лимфомы при ХГС продемонстрированы в многочисленных исследованиях [8, 9, 12, 13]. Большинство опрошенных (84%) считали ХГС излечимой инфекцией, а эффективность ПБТ 60% врачей-гематологов оценивали как высокую (до 80–100%), что в целом соответствует результатам клинических исследований и действующим рекомендациям.

Данные опроса врачей-гематологов Санкт-Петербурга согласуются с результатами, которые получили в ходе анкетирования врачей общей практики в Челябинской области, и свидетельствуют о недостаточной осведомленности гематологов и специалистов первичного звена по вопросам обследования и лечения больных ХГС [7].

Закключение

Результаты исследования подтверждают актуальность широкого выявления и лечения больных ХГС. Особое значение раннее начало терапии ХГС имеет для больных онкогематологическими заболеваниями. Кроме того, своевременная элиминация возбудителя, вероятно, может предотвратить развитие внепеченочных проявлений HCV-инфекции, в том числе неходжкинской лимфомы, которая в нашем исследовании встречалась чаще других онкологических заболеваний.

Данные анамнеза больных с онкогематологическими заболеваниями свидетельствуют о неполном обследовании больных и позднем начале терапии ХГС. Несмотря на регулярное диспансерное наблюдение большинства больных у врача-инфекциониста, лишь у 54% определена РНК HCV, 21% пациентов получили ПБТ, несмотря на то, что у 40% из них был выраженный фиброз/цирроз печени. Менее чем у 1/2 ($n=45$) больных диагноз ХГС установлен до развития онкологического заболевания, и лишь 1/3 из них получали противовирусные препараты. Лечение ХГС в большинстве случаев начинали через 2–10 лет от момента установления диагноза. Следует отметить недостаточную осведомленность как гематологов, так специалистов первичного звена о проявлениях и рисках, связанных с HCV-инфекцией, а также о возможностях, которые предоставляет современная терапия препаратами прямого противовирусного действия.

Ранее нами установлено, что у онкогематологических пациентов, получающих ТГСК, сопутствующий ХГС приводит к ухудшению одногодичной выживаемости [14]. Выполненный нами логистический регрессионный анализ показал, что возраст старше 55 лет и позднее начало

терапии ХГС являются предикторами неблагоприятного исхода онкогематологических заболеваний у больных с сопутствующим ХГС. При этом пол, длительность онкологической патологии, диагноз «неходжкинская лимфома», сопутствующая ВИЧ-инфекция и наличие анти-НВсгг не влияли на риск смерти пациентов.

Таким образом, в нашем исследовании показано влияние низкой частоты и позднего начала ПВТ ХГС на неблагоприятный исход заболевания у онкогематологических пациентов с сопутствующей HCV-инфекцией. Это определяет необходимость максимально широко и как можно раньше проводить диагностику ХГС и повысить доступность ПВТ для онкогематологических пациентов.

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 публи-

кации: 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.

Благодарности. Авторы выражают благодарность компаниям ООО «Гилеад Сайенсиз Раша» и «Статэндокс» за помощь в подготовке исследования и публикации.

Gratitude. The authors express their gratitude to "Gilead Sciences Russia" company and "Statandocs" company for assistance in the preparation of the study and publication.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
анти-HCV – антитела к вирусу гепатита С
анти-НВсгг – антитела к ядерному антигену вируса гепатита В
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ДИ – доверительный интервал
ИМТ – индекс массы тела

ОШ – отношение шансов
ПВТ – противовирусная терапия
ПХТ – полихимиотерапия
ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ХГС – хронический гепатит С
HCV (hepatitis C virus) – вирус гепатита С

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- ВОЗ: Глобальный доклад по гепатиту. Всемирная организация здравоохранения. 2017. Режим доступа: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017>. Ссылка активна на 20.02.2021 [WHO: Global report on hepatitis. World Health Organization. 2017. Available at: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017>. Accessed: 20.02.2021 (in Russian)].
- Coppola N, Alessio L, Onorato L, et al. Epidemiology and management of hepatitis C virus infections in immigrant populations. *Infect Dis Poverty*. 2019;8(1):17. DOI:10.1186/s40249-019-0528-6
- Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 11 вып. Под ред. В.И. Покровского, А.А. Тоголяна. СПб.: ФБУН НИИЭМ им. Пастера, 2018 [Virusnye gepatity v Rossiiskoi Federatsii. Analiticheskii obzor. 11 vyp. Pod red. VI Pokrovskogo, AA Totolana. Saitn Petersburg: FBUN NIEM im. Pastera, 2018 (in Russian)].
- Torres HA, Pundhir P, Mallet V. Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cancer: Impact on Clinical Trial Enrollment, Selection of Therapy, and Prognosis. *Gastroenterology*. 2019;157(4):909-16. DOI:10.1053/j.gastro.2019.01.271
- Frigeni M, Besson C, Visco C, et al. Interferon-free compared to interferon-based antiviral regimens as first-line therapy for B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection. *Leukemia*. 2020;34(5):1462-6. DOI:10.1038/s41375-019-0687-2
- McGowan CE, Fried MW. Barriers to hepatitis C treatment. *Liver Int*. 2012;32(01):151-6. DOI:10.1111/j.1478-3231.2011.02706.x
- Сагалова О.И., Синеглазова А.В. Осведомленность врачей-терапевтов и врачей общей практики о гепатите С. Результаты опроса. *Терапевтический архив*. 2020;92(11):5-12 [Sagalova OI, Sineglazova AV. Hepatitis C awareness among therapists and general practitioners. Survey results. *Tерапевтический Архив (Ter. Arkh.)*. 2020;92(11):5-12. (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.11.000664
- Pozzato G, Mazzaro C, Dal Maso L, et al. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas: Meta-analysis of epidemiology data and therapy options. *World J Hepatol*. 2016;8(2):107-16. DOI:10.4254/wjh.v8.i2.107
- Torres HA, Shigle TL, Hammoudi N, et al. The oncologic burden of hepatitis C virus infection: A clinical perspective. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(5):411-31. DOI:10.3322/caac.21403. Epub 2017 Jul 6
- Жданов К.В., Козлов К.В., Сукачев В.С. Гепатит С и неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2017;9(1):36-42 [Zhdanov KV, Kozlov KV, Sukachev VS. Hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease in hiv infected patients. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2017;9(1):36-42 (in Russian)].
- Mohamed AA, Hemeda AA, Aziz RK, et al. Body mass index (BMI) and alpha-fetoprotein (AFP) level correlate with the severity of HCV-induced fibrosis in a cohort of Egyptian patients with chronic HCV. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;6(1):71.
- Chun HS, Kim BK, Park JY, et al. Design and validation of risk prediction model for hepatocellular carcinoma development after sustained virological response in patients with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32(3):378-85. DOI:10.1097/MEG.0000000000001512
- Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut*. 2000;47(1):131-6. DOI:10.1136/gut.47.1.131
- Антонова Т.В., Побегалова О.Е., Ножкин М.С., и др. Влияние вирусных инфекций на результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у онкогематологических пациентов. *Журнал инфектологии*. 2021;12(5):85-92 [Antonova TV, Pobegalova OE, Nozhkin MS, et al. The impact of viral infections on the results of hemopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Journal Infectology*. 2020;12(5):85-92 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.01.2022



OMNIDOCTOR.RU

Возможности импульсной осциллометрии в диагностике функциональных нарушений бронхолегочной системы после перенесенного COVID-19

О.И. Савушкина^{1,2}, П.А. Астанин^{3,4}, Г.В. Неклюдова^{2,5}, С.Н. Авдеев^{2,5}, А.А. Зайцев^{1,6}

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда им. акад. Н.Ф. Измерова», Москва, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Импульсная осциллометрия (ИОС) – метод исследования механики дыхания, не требующий активного участия пациента. **Цель.** Изучить диагностическую значимость ИОС в оценке функционального состояния системы дыхания после перенесенного COVID-19. **Материалы и методы.** Проанализированы результаты спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионного теста (DL_{CO}) и ИОС у 315 пациентов (медиана возраста – 48 лет), медиана времени от начала COVID-19 до проведения исследований – 50 дней. Статистический анализ включал описательную статистику, корреляционный анализ и одномерный логистический регрессионный анализ с оценкой отношений шансов.

Результаты. В общей группе показатели спирометрии и бодиплетизмографии сохранялись в норме, DL_{CO} оказался снижен у 61% пациентов. Параметры ИОС проанализированы в зависимости от величины DL_{CO} и общей емкости легких (ОЕЛ): норма или снижены. В общей группе площадь реактанта (AX), абсолютная частотная зависимость резистанса $Rrs5-Rrs20$, резистанс при частоте осцилляций 5 Гц ($Rrs5$), отклонение реактанта при частоте осцилляций 5 Гц от должного значения ($\Delta Xrs5$) оказались увеличены у 29,8, 17,8, 6, 4,8% пациентов соответственно и статистически значимо выше в группе со сниженной ОЕЛ, тогда как в группе со сниженным DL_{CO} статистически значимо выше оказались AX и $Rrs5-Rrs20$. Логистический регрессионный анализ показал, что при $Rrs5-Rrs20 > 0,07$ кПахс/л или $AX > 0,32$ кПа/л шансы снижения DL_{CO} увеличивались в 1,99 и 2,24 раза, тогда как шансы снижения ОЕЛ увеличивались в 2,25 и 3,16 раза соответственно. **Заключение.** ИОС позволяет выявлять дисфункцию мелких дыхательных путей (при увеличении AX и $Rrs5-Rrs20$), а также риск нарушения вентилизации и диффузионной способности легких после перенесенного COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, импульсная осциллометрия, диффузионная способность легких, рестрикция, легочные функциональные тесты

Для цитирования: Савушкина О.И., Астанин П.А., Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н., Зайцев А.А. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике функциональных нарушений бронхолегочной системы после перенесенного COVID-19. Терапевтический архив. 2023;95(11):924–929. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202474

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Савушкина Ольга Игоревна** – канд. биол. наук, зав. отд. исследований функции внешнего дыхания Центра функционально-диагностических исследований ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», ст. науч. сотр. лаб. функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии». E-mail: olga-savushkina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7486-4990

Астанин Павел Андреевич – аспирант, ассистент каф. медицинской кибернетики и информатики ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», науч. сотр. лаб. комплексных проблем оценки риска для здоровья населения и работающих ФГБНУ «НИИ медицины труда им. акад. Н.Ф. Измерова». ORCID: 0000-0002-1854-8686

Неклюдова Галина Васильевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии», проф. каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-9509-0867

Авдеев Сергей Николаевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. клин. отд. ФГБУ «НИИ пульмонологии», проректор по научной и инновационной работе, зав. каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-5999-2150

Зайцев Андрей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., гл. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», зав. каф. пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ». ORCID: 0000-0002-0934-7313

✉ **Olga I. Savushkina.** E-mail: olga-savushkina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7486-4990

Pavel A. Astanin. ORCID: 0000-0002-1854-8686

Galina V. Nekludova. ORCID: 0000-0002-9509-0867

Sergey N. Avdeev. ORCID: 0000-0002-5999-2150

Andrey A. Zaytsev. ORCID: 0000-0002-0934-7313

The possibilities of impulse oscillometry in the diagnosis of the lung function disorders after COVID-19

Olga I. Savushkina^{1,2}, Pavel A. Astanin^{3,4}, Galina V. Nekludova^{2,5}, Sergey N. Avdeev^{2,5}, Andrey A. Zaytsev^{1,6}

¹Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Federal Pulmonology Research Institute, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Izmerov Research Institute of Occupational Health, Moscow, Russia;

⁵Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁶BIOTECHEM University, Moscow, Russia

Abstract

Background. Impulse oscillometry (IOS) is an effort independent method of studying lung mechanics.

Aim. To study the diagnostic significance of IOS in assessing lung mechanics after COVID-19.

Materials and methods. Spirometry, body plethysmography, diffusion test (DL_{CO}), IOS parameters were analyzed in 315 patients (the median age 48 years), the median period from the beginning of COVID-19 to the study was 50 days. Statistical analysis included descriptive statistics, correlation analysis and one-dimensional logistic regression analysis with an assessment of odds ratios.

Results. In general group, spirometry and body plethysmography parameters were in normal values, while DL_{CO} was reduced in 61% of patients. Parameters of IOS were analyzed in the general group and between the groups, depending on the value of DL_{CO} and total lung capacity (TLC): normal or reduced. In general group, reactance area (AX), heterogeneity of resistance $R_{rs5-Rs20}$, resistance at 5 Hz (R_{rs5}), reactance at 5 Hz (ΔX_{rs5}) were increased in 29.8, 17.8, 6, 4.8% of patients, respectively, and were statistically significantly higher in the group with reduced TLC, whereas in the group with reduced DL_{CO} AX, $R_{rs5-Rs20}$ were statistically significantly higher. Logistic regression analysis showed that patients with $R_{rs5-Rs20} > 0.07$ kPa/s/l or $AX > 0.32$ kPa/l had a 1.99-fold and 2.24-fold increased risk for decrease DL_{CO} , respectively, while the risk of decrease in TLC was 2.25-fold ($p=0.012$) and 3.16-fold ($p<0.001$) higher, respectively.

Conclusion. IOS allow to detect both dysfunction of small airways (if AX or $R_{rs5-Rs20}$ are increased) and the risk of restrictive pattern and lung diffusion impairment after COVID-19.

Keywords: COVID-19, impulse oscillometry, lung diffusion capacity, restrictive pattern, pulmonary functional tests

For citation: Savushkina OI, Astanin PA, Nekludova GV, Avdeev SN, Zaytsev AA. The possibilities of impulse oscillometry in the diagnosis of the lung function disorders after COVID-19. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(11):924–929. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202474

Данные, получаемые при исследовании бронхолегочной системы с использованием методов функциональной диагностики, служат важным дополнением к выявляемым клинико-anamnestическим, физикальным, лабораторным и рентгенологическим находкам. В совокупности они обеспечивают понимание механизмов развития и течения заболевания. Исследование механики дыхания и диффузионной способности легких (ДСЛ) позволяет оценить тяжесть функциональных нарушений системы дыхания, эффективность проводимого лечения, спрогнозировать течение заболевания у пациентов с бронхолегочной патологией.

Спирометрия является «золотым стандартом» исследования механики дыхания. Однако этот метод требует выполнения форсированных дыхательных маневров и хорошей кооперации пациента с персоналом, проводящим исследование.

Бодиплетизмография, позволяющая оценивать общую емкость легких (ОЕЛ) и бронхиальное аэродинамическое сопротивление (Raw), также требует хорошей кооперации пациента с медицинским персоналом.

В 1956 г. A. Dubois и соавт. для исследования механики дыхания предложили новый метод форсированных осцилляций, в современной модификации – это импульсная осциллометрия (ИОС) [1]. Принципиальным отличием осцилляторной механики дыхания от классической является изучение механических свойств аппарата вентиляции как функции частоты. Анализ отраженных сигналов дает возможность оценивать дыхательный импеданс (Zrs), который характеризует механические свойства респираторной системы в целом, а именно дыхательных путей (ДП), легочной паренхимы и грудной клетки. Дыхательный импеданс включает резистивный компонент (резистанс, Rrs), который характеризует изменения сопротивления ДП, обусловленные бронхоспазмом или воспалением, и реактивный компонент (реактанс, Xrs), характеризующий эластическое и инерционное сопротивления респираторной системы.

При проведении ИОС все измерения осуществляются при спокойном дыхании в течение 30–60 с и не требуют активного участия пациента [2]. Вместе с тем существует еще ряд преимуществ ИОС перед другими легочными функциональными тестами (ЛФТ), а именно: ИОС позволяет дифференцированно оценивать проходимость ДП в зависимости от их калибра. Возможность оценить состояние дистальных отделов ДП относится к преимуществам ИОС и позволяет эффективно применять этот метод при диагностике и лечении заболеваний легких, проявляющихся бронхиальной обструкцией, прежде всего при бронхиальной астме [3].

Кроме того, по мнению ряда авторов, реактанс на частоте осцилляций 5 Гц (X5) отражает эластические свойства респираторной системы: чем меньше комплаенс, тем более отрицательное значение принимает X5 [1, 4, 5]. Однако D. Kaminsky и соавт. считают [3], что более чувствительным параметром, отражающим эластические свойства респираторной системы, является площадь под кривой реактанса (AX).

Несмотря на многие преимущества ИОС, остается ряд вопросов относительно интерпретации полученных результатов при различных вариантах вентиляционных нарушений.

Вместе с тем показано, что ИОС в отличие от спирометрии позволяет получить более детальную информацию относительно патофизиологических аспектов вентиляционных нарушений. Так, при одинаковом значении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) у больных хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой, идиопатическим легочным фиброзом, а также при обструкции верхних ДП показатели ИОС отличаются [6].

Нами также проведены собственные исследования возможностей ИОС в диагностике нарушений механики дыхания у пациентов с различной бронхолегочной патологией (саркоидоз легких, идиопатический легочный фиброз, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких) [7–10].

Цель исследования – изучение диагностической значимости ИОС в оценке функционального состояния системы дыхания после перенесенного COVID-19.

Материалы и методы

Выполнено ретроспективное обсервационное исследование, в которое включены пациенты с диагнозом «состояние после COVID-19» (U09.9), у которых по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) регистрировались поствоспалительные изменения легочной ткани (участки консолидации, ретикулярные изменения). Проанализированы демографические показатели, данные КТ ОГК и результаты ЛФТ: спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионного теста, ИОС.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше; COVID-19, подтвержденный методом полимеразной цепной реакции; COVID-19-ассоциированное поражение легких; результаты КТ ОГК, полученные в острый период заболевания, с указанием доли максимального поражения легких (КТ_{макс}).

Критерии невключения: наличие в анамнезе заболеваний бронхолегочной системы.

Критерий исключения: неудовлетворительное выполнение хотя бы одного ЛФТ.

В исследование включены 315 пациентов; 245 (78%) мужчин. Медиана возраста в общей группе составила 48 [42; 57] лет, длительность от начала COVID-19 до проведения ЛФТ – 50 [28; 113] дней.

Большинство пациентов являлись некурящими и имели избыточную массу тела (медиана индекса массы тела – 30 кг/м²).

Искусственная вентиляция легких проведена 9 пациентам.

Медиана КТ_{макс} составила 50 [32; 75]%; у 44 (14,0%) пациентов КТ_{макс} – менее 25% (КТ-1), у 90 (28,6%) – 25–49% (КТ-2), у 120 (38,1%) – 50–75% (КТ-3), у 61 (19,4%) – более 75% (КТ-4).

Проанализированы: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁, спокойная жизненная емкость легких (ЖЕЛ), отношение ОФВ₁/ЖЕЛ, ОЕЛ, остаточный объем легких (ООЛ), отношение ООЛ/ОЕЛ, функциональная ОЕЛ (ФОЕ_{пл}), емкость вдоха (Е_{вд}), общее бронхиальное аэродинамическое сопротивление (Raw_{общ}), трансфер-фактор монооксида углерода (CO), скорректированный на уровень гемоглобина (DL_{CO}), резистанс при частоте осцилляций 5 и 20 Гц (R5 и R20 соответственно), отклонение реактанса при частоте осцилляций 5 Гц от должного значения (ΔX5), абсолютная частотная зависимость резистанса R5–R20, резонансная частота (f_{res}), AX.

Пациенты разделены на 2 группы как в зависимости от величины DL_{CO}: 1-я группа – DL_{CO} в пределах нормы, 2-я группа – DL_{CO} снижен (<80% долж.), так и в зависимости от величины ОЕЛ: группа А – ОЕЛ в пределах нормы, группа Б – ОЕЛ снижена (<80% долж.).

ЛФТ проводились в течение одного визита на оборудовании MasterScreen Body/Diff (Viasys Healthcare или Vyair Medical, Erich Jager, Германия). Все исследования выполнены с учетом требований отечественных и международных стандартов [11–15]. Анализируемые данные спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионного теста представлены в процентах от должных значений (%долж.), которые вычислялись с использованием уравнений Европейского общества угля и стали (1993 г.). Степень выраженности отклонения от нормы параметра DL_{CO} оценивалась согласно рекомендациям Американского торакального общества и Европейского респираторного общества [12].

Таблица 1. Показатели спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионного теста

Table 1. Parameters of spirometry, body plethysmography and diffusion test

Показатель	Общая группа (n=315; 100%)
ЖЕЛ, %долж.	102 [87,0; 112]
ФЖЕЛ, %долж.	104 [89,0; 115]
ОФВ ₁ , %долж.	102 [90,0; 113]
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	80,0 [76,0; 84,0]
ОФВ ₁ /ЖЕЛ<0,7, абс. (%)	23 (7,3)
ОЕЛ, %долж.	97,0 [83,0; 107]
ОЕЛ<80%долж., абс. (%)	63 (20,0)
ФОЕ _{пл} , %долж.	90,0 [74,0; 104]
ООЛ, %долж.	92,0 [78,0; 106]
ООЛ/ОЕЛ, %долж.	91,0 [84,0; 98,0]
Е _{вд} , %долж.	107 [90,0; 121]
Raw _{общ} , кПа×с/л	0,24 [0,19; 0,29]
DL _{CO} , %долж.	75,0 [62; 89,0]
DL _{CO} <80%долж., абс. (%)	191 (60,6)

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: данные представлены как количество *n* (доля, %) или медиана [межквартильный размах]; %долж. – процент от должного значения.

При анализе параметров ИОС использованы уравнения должных значений, разработанные в 1994 г. [16].

Интерпретация параметров ИОС проведена с использованием следующих нормативных данных: R5<150%долж. [17], R5–R20<0,08 кПа×с/л [18], ΔX5<0,15 кПа×с/л [17], AX<0,33 кПа/л [1], f_{res}<12 Гц [1].

Статистическая обработка данных производилась в программно-прикладном пакете SPSS 23. Количественные и ранговые признаки описывались с использованием медианы и межквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Для описания качественных признаков рассчитывались их доли в общей структуре с последующим выражением в процентах – абс. (%). Для сравнения групп применялся непараметрический критерий Манна–Уитни. Оценка различий между качественными признаками выполнялась с использованием критерия χ². Выполнен одномерный логистический регрессионный анализ с оценкой отношений шансов (ОШ). Статистически значимыми считались результаты проверки статистических гипотез при *p*<0,050.

Результаты

Результаты исследования представлены в табл. 1–4.

Из табл. 1 следует, что медианы параметров легочной вентиляции и ДСЛ находились в пределах нормы.

Однако выявлено снижение отношения ОФВ₁/ЖЕЛ (<0,7) у 23 (7,3%) пациентов, что позволило диагностировать нарушение вентиляции по обструктивному типу.

У 63 (20,0%) пациентов выявлено снижение ОЕЛ при ОФВ₁/ЖЕЛ в пределах нормы, что дало основание установить нарушение вентиляции по рестриктивному типу.

Показатель DL_{CO} снижен у 191 (61%) пациента, его медиана составила 75% долж.

В табл. 2 представлены результаты ИОС в общей группе и в зависимости от величины параметра DL_{CO}: 1-я группа [124 (39%) пациента] – DL_{CO} в пределах нормы, 2-я группа [191 (61%) пациент] – DL_{CO} снижен.

Таблица 2. Показатели ИОС в общей группе и в группах в зависимости от величины DL_{CO}**Table 2. Parameters of impulse oscillometry in the general group and in groups depending on the value of DL_{CO}**

Показатель	Общая группа (n=315; 100%)	DL _{CO}		p
		1-я группа Норма (n=124; 39%)	2-я группа Снижен (n=191; 61%)	
R5, %долж.	100 [85,2; 119]	100 [82,8; 121]	100 [85,7; 119]	0,587 ²
R5≥150%долж., абс. (%)	19 (6,0)	5 (4,0)	14 (7,3)	0,230 ¹
R20, %долж.	100 [88,5; 117]	100 [91,5; 121]	100 [87,0; 114]	0,245 ²
R5-R20, кПа×с/л	0,04 [0,02; 0,06]	0,03 [0,01; 0,05]	0,04 [0,02; 0,07]	0,001²
R5-R20≥0,08 кПа×с/л, абс. (%)	56 (17,8)	15 (14,2)	41 (20,7)	0,034¹
ΔX5, кПа×с/л	0,07 [0,04; 0,10]	0,06 [0,04; 0,09]	0,07 [0,05; 0,10]	0,108 ²
ΔX5≥0,15 кПа×с/л, абс. (%)	15 (4,8)	4 (3,2)	11 (5,8)	0,419 ¹
f _{res} , Гц	11,2 [8,79; 14,2]	9,34 [8,21; 13,2]	12,1 [9,31; 14,9]	<0,001²
f _{res} ≥12 Гц, абс. (%)	138 (43,8)	40 (32,3)	87 (45,5)	0,001¹
AX, кПа/л	0,22 [0,11; 0,38]	0,13 [0,09; 0,29]	0,25 [0,12; 0,43]	<0,001²
AX≥0,33 кПа/л, абс. (%)	94 (29,8)	25 (20,2)	69 (36,1)	0,002¹

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: p – уровень статистической значимости, ¹критерий χ², ²критерий Манна–Уитни.

Таблица 3. Показатели ИОС в общей группе и в группах в зависимости от величины ОЕЛ**Table 3. Parameters of impulse oscillometry in the general group and in groups depending on the value of total lung capacity**

Показатель	ОЕЛ		p
	группа А Норма (n=252; 80%)	группа Б Снижен (n=63; 20%)	
R5, %долж.	100 [82,8; 117]	107 [92,9; 122]	0,023²
R5≥150%долж., абс. (%)	14 (5,6)	5 (7,9)	0,552 ¹
R20, %долж.	100 [88,5; 119]	104 [88,5; 115]	0,948 ²
R5-R20, кПа×с/л	0,03 [0,01; 0,06]	0,06 [0,04; 0,09]	<0,001²
R5-R20≥0,08 кПа×с/л, абс. (%)	38 (15,1)	18 (28,6)	0,012 ¹
ΔX5, кПа×с/л	0,06 [0,04; 0,09]	0,10 [0,07; 0,12]	<0,001²
ΔX5≥0,15 кПа×с/л, абс. (%)	9 (3,6)	6 (9,5)	0,047 ¹
f _{res} , Гц	10,4 [8,31; 14,0]	13,3 [11,4; 15,8]	<0,001²
f _{res} ≥12 Гц, абс. (%)	95 (37,7)	43 (68,3)	<0,001¹
AX, кПа/л	0,16 [0,09; 0,32]	0,35 [0,23; 0,53]	<0,001²
AX≥0,33 кПа/л, абс. (%)	62 (24,6)	32 (50,8)	<0,001¹

Из табл. 2 следует, что медианы показателей ИОС оставались в пределах нормы. Однако обращает на себя внимание, что в общей группе параметры f_{res}, AX, R5-R20, R5 и ΔX5 оказались увеличены у 43,8, 29,8, 17,8, 6,0, 4,8% пациентов соответственно. Между 1 и 2-й группами выявлены статистически значимые различия по показателям R5-R20, f_{res} и AX, а также частот их патологических отклонений (выше во 2-й группе).

В табл. 3 представлены результаты ИОС в зависимости от величины параметра ОЕЛ: группа А [252 (80%) пациен-

Таблица 4. Результаты одномерного логистического регрессионного анализа**Table 4. Results of one-dimensional logistic regression analysis**

Параметр	ОШ		p ₁ /p ₂
	[ДИ _{нижн} -95%; ДИ _{верх} -95%] снижение DL _{CO}	[ДИ _{нижн} -95%; ДИ _{верх} -95%] снижение ОЕЛ	
R5≥150%долж.	1,882 [0,661; 5,365]	1,466 [0,507; 4,233]	0,230/ 0,478
R5-R20≥0,08 кПа×с/л	1,986 [1,046; 3,770]	2,253 [1,180; 4,299]	0,034/ 0,012
ΔX5≥0,15 кПа×с/л	1,833 [0,570; 5,892]	2,842 [1,048; 8,307]	0,419/ 0,047
AX≥0,33 кПа/л	2,240 [1,320; 3,800]	3,163 [1,787; 5,600]	0,002/ <0,001

Примечание. p₁ – уровень статистической значимости для оценки ОШ по снижению DL_{CO}; p₂ – уровень статистической значимости для оценки ОШ по снижению ОЕЛ.

тов] – ОЕЛ в пределах нормы, группа Б [63 (20%) пациентов] – ОЕЛ снижена.

Из табл. 3 следует, что между группами А и Б выявлены статистически значимые различия по показателям R5, R5-R20, ΔX5, f_{res} и AX, а также частот патологических отклонений f_{res} и AX (выше в группе Б).

С целью выявления предикторов снижения DL_{CO} и ОЕЛ с помощью одномерного логистического регрессионного анализа изучены показатели ИОС (табл. 4). Значения параметра R5-R20≥0,08 кПа×с/л оказались статистически значимо ассоциированы с увеличением риска снижения DL_{CO} в 1,99 раза (95% доверительный интервал – ДИ 1,046–3,77; p=0,034) и ОЕЛ – в 2,25 раза (95% ДИ 1,18–4,3; p=0,012). Значения параметра AX≥0,33 кПа/л являлись статистически значимо ассоциированы с увеличением риска снижения DL_{CO} в 2,24 раза (95% ДИ 1,32–3,8; p=0,002) и ОЕЛ – в 3,16 раза (95% ДИ 1,78–5,6; p<0,001).

Обсуждение

С начала пандемии COVID-19 уже накоплены знания о патогенезе заболевания и его последствиях, включая функциональные нарушения системы дыхания (самым частым из которых является нарушение ДСЛ), за которым следует нарушение вентиляции по рестриктивному типу [19–22]. Полученные ранее данные также подтверждаются результатами настоящего исследования: в среднем по группе оказались снижены DL_{CO} – у 61%, ОЕЛ – у 20%, отношение $ОФВ_1/ЖЕЛ$ – у 7% пациентов. При наблюдении за пациентами в постковидном периоде F. Steinbeis и соавт. [23] установлено, что легочные объемы в течение года восстанавливаются, в то время как восстановление ДСЛ происходит более медленно. Вместе с тем отмечено, что у части пациентов после перенесенного COVID-19 сохраняются жалобы на усталость, утомляемость, одышку, на плохую переносимость физических нагрузок [24].

Для оценки механики дыхания в постковидном периоде чаще всего применяют спирометрию и бодиплетизмографию, и лишь в немногочисленных лабораториях использован метод ИОС [19, 25, 26], в том числе и в наших собственных исследованиях [21, 27].

Так, P. Tamminen и соавт. [25] выполнили ИОС 43 пациентам в острый период COVID-19 легкого течения, подтвержденного методом полимеразной цепной реакции (1-я группа), и 39 пациентам в острый период респираторной инфекции, отличной от COVID-19 (тест методом полимеразной цепной реакции на COVID-19 отрицательный; 2-я группа), и выявили статистически значимые различия по параметрам R5-R20 и AX (выше в 1-й группе). Принимая во внимание, что параметры R5-R20 и AX являются функциональными маркерами мелких (дистальных) ДП [28], авторы сделали заключение о наличии данной патологии у пациентов из 1-й группы с подтвержденным COVID-19.

В настоящем исследовании патологическое отклонение параметра R5-R20 выявлено в 17,8%, AX – в 29,8% случаев, что также позволило судить о дисфункции мелких ДП. Необходимо отметить, что обструкция ДП по данным спирометрии выявлена лишь у 7% пациентов, что дает основание признать преимущество ИОС в обнаружении патологии ДП, прежде всего в дистальных отделах бронхиального дерева, что также подтверждается и при других заболеваниях легких [29].

Частота патологического отклонения параметра f_{res} в общей группе составила 43,8%. Однако необходимо отметить, что увеличение f_{res} всегда связано с изменением X5 и AX, поэтому самостоятельного диагностического значения этот показатель не имеет.

Логистический регрессионный анализ с оценкой ОШ в зависимости от величин DL_{CO} и ОЕЛ (в норме или снижен) показал, что при выявлении патологических отклонений параметров R5-R20 и AX риск нарушения ДСЛ увеличи-

вался в 2 раза, тогда как риск снижения ОЕЛ увеличивался в 2 и 3 раза соответственно.

Сопоставить полученные данные с данными других исследований не представилось возможным, поскольку в доступной нам литературе аналогичные работы не найдены.

Заключение

ИОС позволяет выявлять дисфункцию мелких ДП, а также риск нарушения вентиляции и ДСЛ после перенесенного COVID-19. С учетом преимуществ ИОС этот метод целесообразно включать в план обследования пациентов после перенесенного COVID-19.

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 the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» (протокол №04-22 от 20.04.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Burdenko Main Military Clinical Hospital (Protocol No. 04-22, April 20, 2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
ДП – дыхательные пути
ДСЛ – диффузионная способность легких
ЖЕЛ – жизненная емкость легких
ИОС – импульсная осциллометрия
КТ_{max} – доля максимального поражения легких
КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки
ЛФТ – легочные функциональные тесты
ОЕЛ – общая емкость легких

ООЛ – остаточный объем легких
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ОШ – отношение шансов
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
AX – площадь реактанса
 DL_{CO} – трансфер-фактор монооксида углерода, скорректированный на уровень гемоглобина
 f_{res} – резонансная частота
 $Raw_{общ}$ – общее бронхиальное аэродинамическое сопротивление

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Brashier B. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breath*. 2015;11(1):57-65. DOI:10.1183/20734735.020514
- Легочно-функциональные тесты: от теории к практике: Руководство для врачей. Под ред. О.И. Савушкиной, А.В. Черняка. М.: Фирма Стром, 2017 [Legочно-funktsional'nye testy: ot teorii k praktike: Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. OI Savushkinoi, AV Cherniaka. Moscow: Firma Strom, 2017 [(in Russian)].
- Kaminsky DA, Simpson SJ, Berger KI, et al. Clinical significance and applications of oscillometry. *Eur Respir Rev*. 2022;31(163):210208. DOI:10.1183/16000617.0208-2021
- Bickel S, Popler J, Lesnick B, Eid N. Impulse oscillometry: interpretation and practical applications. *Chest*. 2014;146(3):841-7. DOI:10.1378/chest.13-1875
- Durack T, Chapman DG, Rutting S, et al. Dynamic compliance and reactance in older non-smokers with asthma and fixed airflow obstruction. *Eur Respir J*. 2021;58(2):2004400. DOI:10.1183/13993003.04400-2020
- Liang X, Zheng J, Gao Y, et al. Clinical application of oscillometry in respiratory diseases: an impulse oscillometry registry. *ERJ Open Res*. 2022;8:00080-2022. DOI:10.1183/23120541.00080-2022
- Савушкина О.И., Черняк А.В., Зайцев А.А., Кулагина И.Ц. Информативность импульсной осциллометрии в выявлении вентиляционных нарушений у больных со впервые диагностированным саркоидозом органов дыхания. *Пульмонология*. 2017;27(4):439-45 [Savushkina OI, Chernyak AV, Zaytsev AA, Kulagina IT. An informative value of impulse oscillometry for diagnosis of ventilation abnormalities in patients with newly diagnosed pulmonary sarcoidosis. *Pulmonologiya*. 2017;27(4):439-45 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2017-27-4-439-445
- Савушкина О.И., Черняк А.В., Каменева М.Ю., и др. Информативность импульсной осциллометрии в выявлении вентиляционных нарушений рестриктивного типа при идиопатическом легочном фиброзе. *Пульмонология*. 2018;28(3):325-31 [Savushkina OI, Chernyak AV, Kameneva MYu, et al. An informative value of impulse oscillometry for detecting restrictive abnormalities in idiopathic pulmonary fibrosis. *Russian Pulmonology*. 2018;28(3):325-31 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2018-28-3-325-331
- Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике дисфункции мелких дыхательных путей у больных бронхиальной астмой. *Медицинский альянс*. 2020;8(2):72-8 [Savushkina OI, Chernyak AV, Kryukov EV. Possibilities of pulse oscillometry in the diagnosis of small airway dysfunction in patients with bronchial asthma. *Medicinskii al'ians*. 2020;8(2):72-8 (in Russian)]. DOI:10.36422/23076348-2020-8-2-72-78
- Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В. и др. Импульсная осциллометрия в диагностике нарушений механики дыхания при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2020;30(3):285-94 [Savushkina OI, Chernyak AV, Kryukov EV, et al. Impulse oscillometry in the diagnosis of respiratory mechanics defects in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2020;30(3):285-94 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2020-30-3-285-294
- Российское респираторное общество. Методическое руководство: Спирометрия. Режим доступа: <https://spulmo.ru>. Ссылка активна на 30.06.2023 [Russian Respiratory Society. Methodological guidance: Spirometry. Available at: <https://spulmo.ru>. Accessed: 30.06.2023 (in Russian)].
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68. DOI:10.1183/09031936.05.00035205
- Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511-22. DOI:10.1183/09031936.05.00035005
- Graham BL, Brusasco V, Burgos F, et al. 2017 ERS/ATS Standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1600016. DOI:10.1183/13993003.00016-2016
- King GG, Bates J, Berger KI, et al. Technical standards for respiratory oscillometry. *Eur Respir J*. 2020;55(2):1900753. DOI:10.1183/13993003.00753-2019
- Vogel J, Smidt U. Impulse oscillometry: analysis of lung mechanics in general practice and the clinic, epidemiological and experimental research. Frankfurt am Main; Moskau; Sennwald; Wien: pmi-Verl.-Gruppe, 1994.
- Bednarek M, Grabicki M, Piorunek T, et al. Current place of impulse oscillometry in the assessment of pulmonary diseases. *Respir Med*. 2020;170:105952. DOI:10.1016/j.rmed.2020.105952
- Galant SP, Komarow HD, Shin HW, et al. The case for impulse oscillometry in the management of asthma in children and adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118:664-71. DOI:10.1016/j.anaai.2017.04.009
- Huang Y, Tan C, Wu J, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res*. 2020;21(1):163. DOI:10.1186/s12931-020-01429-6
- Huntley CC, Patel K, Bil Bushra SE, et al. Pulmonary function test and computed tomography features during follow-up after SARS, MERS and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res*. 2022;8(2):00056-2022. DOI:10.1183/23120541.00056-2022
- Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В., и др. Динамика функционального состояния системы дыхания через 4 месяца после перенесенного COVID-19. *Пульмонология*. 2021;31(5):580-7 [Savushkina OI, Cherniak AV, Kryukov EV, et al. Follow-up pulmonary function of COVID-19 patients 4 months after hospital discharge. *Pulmonologiya*. 2021;31(5):580-6 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2021-31-5-580-587
- Sanchez-Ramirez DC, Normand K, Zhaoyun Y, Torres-Castro R. Long-Term Impact of COVID-19: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Biomedicine*. 2021;9(8):900. DOI:10.3390/biomedicine9080900
- Steinbeis F, Thibeault C, Doellinger F, et al. Severity of respiratory failure and computed chest tomography in acute COVID-19 correlates with pulmonary function and respiratory symptoms after infection with SARS-CoV-2: An observational longitudinal study over 12 months. *Lancet Respir Med*. 2022;191:106709. DOI:10.1016/j.rmed.2021.106709
- Ma Y, Deng J, Liu Q, et al. Long-Term Consequences of COVID-19 at 6 Months and Above: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(11):6865. DOI:10.3390/ijerph19116865
- Tamminen P, Kerimov D, Viskari H, et al. Lung function during and after acute respiratory infection in COVID-19 positive and negative outpatients. *Eur Respir J*. 2022;59(3):2102837. DOI:10.1183/13993003.02837-2021
- Lindahl A, Reijula J, Malmberg LP, et al. Small airway function in Finnish COVID-19 survivors. *Respir Res*. 2021;22(1):237. DOI:10.1186/s12931-021-01830-9
- Крюков Е.В., Савушкина О.И., Черняк А.В., Кулагина И.Ц. Диагностика неравномерности легочной вентиляции методом вымывания азота при множественном дыхании у больных, перенесших COVID-19. *Пульмонология*. 2021;31(1):30-6 [Kryukov EV, Savushkina OI, Chernyak AV, Kulagina IC. Diagnosing ventilation inhomogeneity after COVID-19 by multiple-breath nitrogen washout test. *Pulmonologiya*. 2021;31(1):30-6 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2021-31-1-30-36
- Goldman MD, Saadeh C, Ross D. Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral airway function. *Respir Physiol Neurobiol*. 2005. DOI:10.1016/j.resp.2005.05.026
- Duman D, Taştı ÖF, Merve Tepetam F. Assessment of small airway dysfunction by impulse oscillometry (IOS) in COPD and IPF patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(7):3033-44. DOI:10.26355/eurrev_202304_31937

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.07.2023



OMNIDOCTOR.RU

Оценка клинической эффективности и безопасности применения риамиловира у лиц с острыми респираторными вирусными инфекциями при различных режимах дозирования препарата

К.В. Жданов, О.В. Мальцев, К.В. Касьяненко✉, К.В. Козлов, В.С. Сукачев, Н.И. Львов, В.В. Шарабханов, А.А. Литвинов

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

Аннотация

Цель. Оценить клиническую эффективность и безопасность препарата риамилловир у лиц с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) некоронавирусной (SARS-CoV-2) этиологии при различных режимах дозирования лекарственного препарата.

Материалы и методы. В исследование вошли 150 пациентов с ОРВИ в возрасте 18–27 лет: 50 пациентов получали риамилловир в режиме 250 мг 3 раза в сутки на протяжении 5 дней; 50 других пациентов получали риамилловир в режиме off label 250 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней; и еще 50 человек получали только патогенетическое лечение.

Результаты. Применение риамиловира независимо от режима дозирования привело к сокращению длительности стационарного лечения. Наименьшие сроки госпитализации отмечены у лиц, получавших исследуемый препарат в повышенных суточных дозировках. Применение риамиловира сокращало длительность и выраженность общеинфекционных проявлений заболевания, при этом наименьшая общая длительность лихорадки и ряда синдромов поражения респираторного тракта зарегистрирована среди лиц, получавших риамилловир в режиме 1250 мг/сут в течение 5 дней. Продemonстрирован хороший профиль безопасности препарата независимо от режима дозирования, нежелательных явлений не зарегистрировано. У пациентов, получавших риамилловир в режиме 1250 мг/сут, отмечена 100% элиминация возбудителей ОРВИ к 6-м суткам госпитализации.

Заключение. Противовирусный препарат риамилловир показал клиническую эффективность у пациентов с ОРВИ в обеих схемах лечения. Режим дозирования препарата 1250 мг/сут приводил не только к более значимым клиническим эффектам, но и к 100% элиминации возбудителей ОРВИ в исследуемой группе к 6-му дню госпитализации.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, острые респираторные заболевания, риамилловир, нуклеозидные аналоги, грипп

Для цитирования: Жданов К.В., Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Козлов К.В., Сукачев В.С., Львов Н.И., Шарабханов В.В., Литвинов А.А. Оценка клинической эффективности и безопасности применения риамиловира у лиц с острыми респираторными вирусными инфекциями при различных режимах дозирования препарата. Терапевтический архив. 2023;95(11):930–936. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202471 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Clinical efficiency and safety of riamilovir under various dosage regimens for treatment of acute respiratory viral infections in adults

Konstantin V. Zhdanov, Oleg V. Maltsev, Kristina V. Kasyanenko✉, Konstantin V. Kozlov, Vitalii S. Sukachev, Nikolai I. Lvov, Valerian V. Sharabkhanov, Alexander A. Litvinov

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the clinical efficacy and safety of antiviral drug riamilovir in patients with acute respiratory viral infections (ARVI) of non-coronavirus (SARS-CoV-2) etiology with different dosing regimens.

Materials and methods. The study included 150 patients with ARVI aged 18–27 years (50 patients received riamilovir in the regimen of 250 mg 3 times a day for 5 days, 50 patients received riamilovir in the off label regimen of 250 mg 5 times a day for 5 days, 50 patients received only pathogenetic treatment).

Results. The use of riamilovir in both treatment regimens led to a reduction in the duration of inpatient treatment. The shortest periods of hospitalization were noted in patients who received the study drug at higher daily dosages. The use of riamilovir reduced the duration and severity of general infectious manifestations of the disease, while the shortest total duration of fever and a number of respiratory tract syndromes was registered among people who received riamilovir in the regimen of 1250 mg per day for 5 days, no adverse events were registered, additionally, 100% elimination of ARVI pathogens was noted in 1250 mg per day group.

Conclusion. Riamilovir has shown clinical efficacy and a good safety profile in in both treatment regimens. The dosage regimen of 1250 mg per day led to more significant clinical effects and to 100% elimination of ARVI pathogens in the study group by the 6th day of hospitalization.

Keywords: acute respiratory viral infections, acute respiratory infections, riamilovir, nucleoside analogues, influenza

For citation: Zhdanov KV, Maltsev OV, Kasyanenko KV, Kozlov KV, Sukachev VS, Lvov NI, Sharabkhanov VV, Litvinov AA. Clinical efficiency and safety of riamilovir under various dosage regimens for treatment of acute respiratory viral infections in adults. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(11):930–936. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202471

Информация об авторах / Information about the authors

✉Касьяненко Кристина Валерьевна – преподаватель каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний). E-mail: dr.snegur@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9294-7346

✉Kristina V. Kasyanenko. E-mail: dr.snegur@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9294-7346

Введение

В настоящее время выделено более 200 возбудителей вирусной этиологии, способных вызывать заболевания у людей, при этом эволюционно обусловленный процесс адаптации ряда зоонозных возбудителей к человеческой популяции значительно повышает риск возникновения новых инфекционных болезней, склонных в том числе к массовому распространению. Последнее десятилетие продемонстрировало масштабность угрозы, которую представляют новые и вновь возникающие вирусные инфекции: преодоление межвидового барьера привело к появлению вспышек лихорадки Эбола, ближневосточного респираторного синдрома, глобальному распространению инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Урбанизация, глобальное потепление, расширение географии и активность авиасообщений также оказывают существенное влияние на эпидемиологическую ситуацию, способствуя экспансии вирусных инфекций из эндемичных регионов. Более того, вирусные инфекции признаны одним из глобальных вызовов в сфере биологической безопасности, требующих поиска решений в современных условиях, в том числе и в аспекте, касающемся удовлетворения сохраняющейся потребности в актуальных и эффективных противовирусных препаратах (ПВП). При существующем множестве вирусных угроз одобренные фармакологические препараты прямого противовирусного действия доступны для лечения лишь десяти из указанных 200 вирусных инфекций [1].

Среди известных противовирусных средств особое место занимают соединения, действующие на вирусные ферменты, в особенности на протеазы и полимеразы вируса (рис. 1). Опыт активной фазы пандемии COVID-19 открыл многообещающие перспективы использования ингибиторов РНК-зависимой РНК-полимеразы для терапии респираторных инфекций, которые продолжают занимать лидирующее место в общей структуре инфекционной патологии. Данная группа инфекций наносит значительный экономический ущерб государственному бюджету в связи с высокой частотой случаев нетрудоспособности среди населения [2, 3]. Анализируя основные препараты для лече-

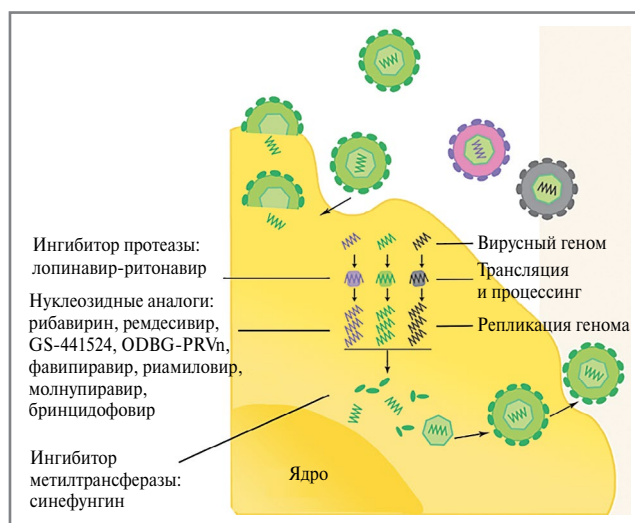


Рис. 1. Представители препаратов прямого противовирусного действия и их мишени в цикле репродукции вируса.

Fig. 1. Representatives of drugs of direct antiviral action and their targets in the cycle of reproduction of the virus.

ния острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), необходимо отметить ряд имеющихся недостатков. С одной стороны, это узкий спектр противовирусного действия. С другой стороны, развитие резистентности, необходимость раннего применения препаратов, токсичность и развитие побочных эффектов, отсутствие более эффективных препаратов для лечения тяжелых форм гриппозной инфекции и ограниченный выбор препаратов для терапии ОРВИ негриппозной этиологии [4, 5].

Однако длительность и высокая стоимость синтеза принципиально новых лекарственных веществ, непредсказуемость возникновения новых вирусных эмерджентных инфекций, ограничивающая возможности разработки таргетной терапии, обуславливают приоритетность поиска

Информация об авторах / Information about the authors

Жданов Константин Валерьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., нач. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний). ORCID: 0000-0002-3679-1874

Мальцев Олег Вениаминович – канд. мед. наук, зам. нач. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний). ORCID: 0000-0002-6286-9946

Козлов Константин Вадимович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний). ORCID: 0000-0002-4398-7525

Сукачев Виталий Сергеевич – канд. мед. наук, ст. преподаватель каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний). ORCID: 0000-0003-0468-0165

Львов Николай Иванович – д-р мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний). ORCID: 0000-0003-4254-229X

Шарабханов Валериан Валерьевич – канд. мед. наук, ст. ординатор клиники каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний). ORCID: 0000-0002-0526-6006

Литвинов Александр Андреевич – слушатель фак-та руководящего медицинского состава. ORCID: 0009-0008-0950-9790

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

Oleg V. Maltsev. ORCID: 0000-0002-6286-9946

Konstantin V. Kozlov. ORCID: 0000-0002-4398-7525

Vitalii S. Sukachev. ORCID: 0000-0003-0468-0165

Nikolai I. Lvov. ORCID: 0000-0003-4254-229X

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

Alexander A. Litvinov. ORCID: 0009-0008-0950-9790

«универсальных» ПВП, обладающих широким спектром противовирусной активности [6]. В этом случае обоснованным является использование уже зарегистрированных препаратов по новым показаниям либо с измененным режимом дозирования. Указанные подходы целесообразно применять в периоды пиковых подъемов заболеваемости гриппом и ОРВИ в целях максимального сокращения длительности заболевания и сроков пребывания в стационаре, при несвоевременном назначении лечения, а также у пациентов с тяжелым течением болезни и/или отягощенным преморбидным фоном для предотвращения развития возможных осложнений. Преимущества «перепрофилирования» имеющихся лекарственных средств, наряду с оптимизацией схем назначения, были неоднократно и успешно продемонстрированы в период пандемии инфекции SARS-CoV-2 [7–10].

В связи с этим мы провели исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности препарата из группы ингибиторов РНК-зависимой РНК-полимеразы (нуклеозидного аналога) риамовира у лиц с ОРВИ некоронавирусной (SARS-CoV-2) этиологии при различных режимах дозирования препарата. Выбор лекарственного препарата для исследования обоснован имеющимися данными о его высокой эффективности в терапии ОРВИ, подтвержденными рядом крупных исследований и рекомендациями Минздрава России по лечению ОРВИ у взрослых [4, 11–14].

Материалы и методы

В исследование были включены 150 мужчин и женщин в возрасте 18–27 лет, которые обратились за медицинской помощью с ОРВИ средней степени тяжести. Диагноз устанавливался на основании жалоб, анамнеза, данных объективного обследования пациента в соответствии с Методическими рекомендациями «Стандарт диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у военнослужащих Вооруженных Сил Российской Федерации» 2021 г. Длительность заболевания на момент включения в исследование не превышала 72 ч. При выявлении инфекции, вызванной SARS-CoV-2, при помощи молекулярно-генетического тестирования на момент поступления и/или в течение периода наблюдения участник исключался из исследования.

Перед включением в исследование участники подписали добровольное информированное согласие. Проведение исследования было одобрено решением локального этического комитета от 20 сентября 2022 г., протокол №268.

Пациентов разделили на 3 группы. Рандомизация осуществлялась согласно таблице случайных чисел, сгенерированных до начала исследования.

Первую группу составили 50 пациентов, получавших, помимо стандартного патогенетического лечения, противовирусную терапию (ПВТ) риамовиром в режиме 250 мг 3 раза в сутки на протяжении 5 дней, во вторую группу вошли 50 пациентов, получавших риамовир в режиме off label 250 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней. Повышение суточной дозировки препарата в 1,66 раза применялось в рамках научной гипотезы о наличии дозозависимого клинического эффекта, основанной на ранее полученных результатах, свидетельствовавших о более высокой клинической эффективности указанной схемы у пациентов с другими ОРВИ, а также длительности заболевания, превышающей 48 ч на момент поступления [15]. Третья группа состояла из 50 человек, получавших только патогенетическое лечение согласно Клиническим рекомендациям Минздрава России «Острые респираторные вирус-

ные инфекции (ОРВИ) у взрослых» (2021 г.) и Клиническим рекомендациям «Грипп у взрослых» (2022 г.). Стандартное патогенетическое лечение, которое получали пациенты из сравниваемых групп, включало дезинтоксикационную терапию, противокашлевые и муколитические препараты, антиконгестанты, жаропонижающие по показаниям.

Для изучения эффективности сравниваемых схем лечения провели оценку продолжительности госпитализации и длительности основных клинических проявлений ОРВИ, а также выраженности синдрома общей инфекционной интоксикации (СОИИ) по данным анамнеза и в динамике заболевания, извлеченным из медицинской документации. Субъективные и объективные проявления заболевания, проанализированные в исследовании, включали лихорадку, кашель, ринит, фарингит, трахеит, тонзиллит. Выраженность СОИИ оценивалась по пятибалльной шкале, где 1 балл соответствовал незначительной выраженности синдрома, 5 баллов – ярко выраженному синдрому.

В ходе исследования проанализировали результаты лабораторных анализов, полученных от пациентов на момент поступления в стационар и при выписке. Рассматривали следующие лабораторные показатели: уровень эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, абсолютное содержание лимфоцитов, значение тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов, активность печеночных трансаминаз (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза), уровень мочевины и креатинина в крови. Дополнительно оценивали наличие генетического материала возбудителей ОРВИ в биоматериале, полученном при поступлении на стационарное лечение и на 6-й день госпитализации. Провели оценку частоты возникновения осложнений заболевания в параллельных группах за весь период наблюдения.

Безопасность препарата оценивали на основании частоты развития нежелательных явлений различной степени тяжести по данным субъективных жалоб в соответствии с текущей версией «Общих терминологических критериев для нежелательных явлений» (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE), а также изменения уровня азотистых метаболитов и активности печеночных трансаминаз в крови, исследованных при поступлении пациентов на стационарное лечение и при выписке.

Все участники находились на стационарном лечении в клинике инфекционных болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» в период с ноября 2022 по апрель 2023 г.

Средние выборочные значения количественных признаков сравниваемых показателей представлены в виде усеченного среднего (M), в таблицах – $M \pm SD$, где SD – стандартное отклонение. Значения возраста пациентов из исследуемых групп представлены в виде медианы (Me), 25 и 75% квартилей ($Q1$; $Q3$). Для статистической обработки полученных данных выбраны непараметрические методы статистического анализа. Для признаков, характеризующихся непрерывными случайными величинами, выбран U -критерий Манна–Уитни, для категориальных признаков – точный тест Фишера. Уровнем статистической значимости выбран $p < 0,05$. Статистический анализ выполнен с использованием библиотеки SciPy пакета для научных исследований Anaconda языка Python.

Результаты исследования

Пациенты из группы, не получавшей ПВТ, моложе пациентов, получавших риамовир ($p < 0,05$). Мужчины составили 92,67% исследуемой популяции (табл. 1).

Средняя длительность госпитализации пациентов, включенных в исследование, составила $9,14 \pm 3,31$ дня.

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту и полу**Table 1. Distribution of patients by age and sex**

Признак	Всего (n=150)	Группа			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
		Риамиловир 5 раз в сутки (n=50) ¹	Риамиловир 3 раза в сутки (n=50) ²	Без ПВТ (n=50) ³			
Возраст, лет	22 [20; 25]	25 [22; 26]	25 [22; 26]	23 [19; 25]	0,489	0,001	0,005
Мужчины, абс. (%)	139 (92,67)	47 (94)	46 (92)	46 (92)	1,0	1,0	1,0
Женщины, абс. (%)	11 (7,33)	3 (6)	4 (8)	4 (8)	1,0	1,0	1,0

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–5: (n=50)¹ – участники 1-й группы, (n=50)² – участники 2-й группы, (n=50)³ – участники 3-й группы.

Таблица 2. Длительность госпитализации пациентов из сравниваемых групп**Table 2. Length of hospitalization of patients in comparable groups**

Признак	Всего (n=150)	Группа			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
		Риамиловир 5 раз в сутки (n=50) ¹	Риамиловир 3 раза в сутки (n=50) ²	Без ПВТ (n=50) ³			
Койко-день, дни (M±SD)	9,14±3,31	6,86±1,28	7,95±2,56	9,46±3,83	0,048	<0,05	0,046

Таблица 3. Длительность и выраженность клинических проявлений заболевания у пациентов из сравниваемых групп**Table 3. Duration and severity of clinical manifestations of the disease in patients from comparable groups**

Признак	Группа			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	Риамиловир 5 раз в сутки (n=50) ¹	Риамиловир 3 раза в сутки (n=50) ²	Без ПВТ (n=50) ³			
Длительность СОИИ, сут	3,6±2,2	4,17±2,64	5,44±3,4	0,231	0,0007	0,0035
Выраженность СОИИ, баллов	2,04±1,08	2,12±1,02	3,06±1,11	0,596	<0,05	<0,05
Общая длительность лихорадки, сут	2,08±1,23	2,78±1,64	3,88±2,52	0,017	<0,05	0,013
Длительность фебрильной лихорадки, сут	1,17±0,38	1,42±0,94	2,30±1,85	0,389	0,0009	0,015
Длительность кашля, сут	3,14±1,76	3,33±1,90	3,51±2,06	0,763	0,571	0,718
Длительность ринита, сут	3,07±1,62	4,11±1,57	4,26±2,34	0,003	0,011	0,968
Длительность фарингита, сут	3,45±1,72	4,17±1,77	4,44±2,31	0,029	0,024	0,761
Длительность трахеита, сут	2,71±0,88	2,20±0,4	2,83±1,67	0,22	1,0	0,847

Таблица 4. Частота развития поражения придаточных пазух носа у пациентов из сравниваемых групп**Table 4. Incidence of nasal sinus lesion in patients from comparable groups**

Признак	Группа			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	Риамиловир 5 раз в сутки (n=50) ¹	Риамиловир 3 раза в сутки (n=50) ²	Без ПВТ (n=50) ³			
Катаральный синусит, абс. (%)	3 (6,0)	3 (6,0)	5 (10,0)	1,0	0,574	0,719
Гнойный синусит, абс. (%)	0 (0,0)	1 (2,0)	3 (6,0)	1,0	0,242	0,617
Всего, абс. (%)	3 (6,0)	4 (8,0)	8 (16,0)	1,0	0,199	0,356

Сравнение длительности госпитализации пациентов из сравниваемых групп представлено в табл. 2.

Продолжительность госпитализации пациентов, принимавших ПВТ, была статистически значимо ниже, чем у пациентов без ПВТ ($p<0,05$), при этом наименьшая длительность стационарного лечения отмечена у пациентов, получавших риамиловир в режиме 5 раз в сутки в течение 5 дней ($p<0,05$).

Результаты сравнения длительности основных клинических синдромов, а также выраженности общеинфекционных проявлений заболевания у пациентов из сравниваемых групп приведены в табл. 3.

Длительность и выраженность СОИИ у пациентов независимо от режима дозирования ПВП были статистически значимо ниже, чем у пациентов из группы, где ПВТ не назначалась ($p<0,05$).

Фебрильная лихорадка длилась меньше у пациентов, получавших ПВТ. Однако наименьшая общая длительность лихорадки зарегистрирована среди лиц, получавших риамиловир в режиме 1250 мг/сут ($p<0,05$).

Различий в длительности кашля, трахеита у пациентов из сравниваемых групп не зарегистрировано ($p>0,05$). Длительность объективных и субъективных признаков фарингита, ринита была статистически значимо меньше у

Таблица 5. Частота выявления возбудителей ОРВИ в сравниваемых группах
Table 5. Frequency of detection of acute respiratory viral infections in compared groups

Возбудитель	Всего (n=150)		Риамовир 5 раз в сутки (n=50) ¹		Риамовир 3 раза в сутки (n=50) ²		Без ПВТ (n=50) ³	
	1-е сутки	6-е сутки	1-е сутки	6-е сутки	1-е сутки	6-е сутки	1-е сутки	6-е сутки
PHK Iv – Influenza virus A	7	3	3	0	1	0	3	3
PHK Iv – Influenza virus A/ H1N1pdm2009	6	3	2	0	1	0	3	3
PHK Iv – Influenza virus B	5	2	2	0	–	–	3	2
PHK hRSv – Respiratory Syncytial virus	3	0	3	0	–	–	–	–
PHK hMpv – Metapneumovirus	6	2	3	0	–	–	3	2
PHK hCv – Coronavirus HKU-1, OC 43	6	2	2	0	3	1	1	1
PHK hRv – Rhinovirus	11	5	3	0	3	0	5	5
ДНК hAdv – Adenovirus B, C, E	3	1	–	–	2	0	1	1
ДНК hBv – Bocavirus	1	0	1	0	–	–	–	–
PHK hPiv – Parainfluenza virus 1, 2, 3, 4	2	1	–	–	1	0	1	1
Всего	50 (33,33%)	19 (12,67%)	19 (38,0%)	0 (0,0%)	11 (22,0%)	1 (2,0%)	20 (40,0%)	18* (36,0%)

* $p < 0,05$ при сравнении частоты выявления возбудителей на 6-е сутки госпитализации в группе пациентов без ПВТ по сравнению с группами пациентов, получавших риамовир.

пациентов, получавших риамовир в режиме 1250 мг/сут, по сравнению с пациентами, принимавшими стандартную дозировку препарата и не принимавшими этиотропное лечение ($p < 0,05$).

При анализе частоты выявления осложнений со стороны придаточных пазух носа получены данные, представленные в табл. 4.

Острый катаральный синусит выявлен у 22% пациентов, гнойный синусит развивался у 8% пациентов. Острые гнойные синуситы не регистрировались в группе пациентов, получавших риамовир в суточной дозировке 1250 мг. В то же время необходимо отметить, что за период проведения исследования других осложнений ОРВИ в виде пневмоний, миокардитов и прочего ни в одной из сравниваемых групп не зарегистрировано.

Оценка лабораторной картины заболевания у пациентов из сравниваемых групп по исследованным показателям общеклинического и биохимического анализов крови статистически значимых различий не показала: все анализируемые показатели не выходили за границы референса как при поступлении, так и при выписке.

На всем протяжении исследования участники не отмечали нежелательных явлений, которые могли быть связаны с приемом исследуемого препарата.

Результаты, полученные при оценке частоты элиминации возбудителей ОРВИ в 1 и 6-е сутки госпитализации на фоне различных схем лечения, представлены в табл. 5.

Возбудители ОРВИ идентифицированы у 33,33% пациентов, на 6-е сутки госпитализации возбудители выявлены у 12,67% пациентов. Наиболее часто обнаруживались РНК риновируса (7,33% случаев) и РНК вируса гриппа А (4,66% случаев). Обращает на себя внимание 100% элиминация возбудителей ОРВИ в группе пациентов, получавших риамовир в режиме 5 раз в сутки в течение 5 дней. В группе пациентов, не получавших ПВТ, отсутствие элиминации

возбудителей ОРВИ к 6-м суткам стационарного лечения наблюдалось в 36% случаев. Это существенно превышало частоту выявления возбудителей при контрольном исследовании материала из носоглотки в группах пациентов, получивших ПВТ риамовирином ($p < 0,05$).

Обсуждение

Известно, что ряд ОРВИ входит в число ведущих причин летальных исходов, в особенности у детей, лиц пожилого возраста, лиц из организованных коллективов [16, 17]. Одним из ключевых факторов развития осложненного течения указанных заболеваний признана неполная и/или несвоевременная ПВТ, которая индуцирует более длительную персистенцию вирусов в восприимчивых тканях. Парадоксальную пролонгацию репликации вируса в ответ на неадекватную ПВТ связывают с замедлением темпа проникновения и последующей репликации возбудителя в «частично защищенной» (partially protected) клетке, что указывает на важность подбора оптимальных режимов дозирования по особенностям фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов [18, 19]. Эти данные согласуются с полученными в ходе исследования результатами, которые имеют первоочередное значение для изучения вариантов применения ПВП с целью достижения максимальной клинической эффективности, уменьшения частоты развития осложнений и эпидемиологической опасности пациентов.

Заключение

Результаты исследования подчеркнули очевидную перспективность использования нуклеозидных аналогов в терапии ОРВИ у взрослых. Риамовир продемонстрировал высокую клиническую эффективность (меньшая длительность основных проявлений заболевания, частоты развития осложнений) при применении в обеих схемах ле-

чения у пациентов с гриппом и ОРВИ и хороший профиль безопасности. Кроме того, риамилловир показал дозозависимый эффект: применение препарата в режиме дозирования 1250 мг/сут приводило не только к более значимым клиническим эффектам, но и к 100% элиминации возбудителей ОРВИ в исследуемой группе к 6-му дню госпитализации несмотря на длительность заболевания, превышающую 48 ч на момент назначения ПВТ.

Указанные данные расширяют имеющиеся сведения об эффективности препарата в отношении ОРВИ [5, 12–14], в том числе при сравнении с другими ПВП [4, 16].

При этом очевидна необходимость проведения дополнительных исследований эффективности применения нуклеозидных аналогов в терапии ОРВИ в контингентах пожилых и коморбидных лиц, а также целесообразно рассмотрение применения новых процедур и методов оценки противовирусной активности исследуемого препарата, в том числе с возможным использованием биологически релевантных моделей для расширения знаний о фармакологических свойствах и принципах распределения препарата в тканях.

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 публика-

ции: 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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова»; протокол №268 от 20.09.2022. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Kirov Military Medical Academy, Protocol 268, 20.09.2022. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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.

Список сокращений

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ПВП – противовирусный препарат

ПВТ – противовирусная терапия
СОИИ – синдром общей инфекционной интоксикации

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Guo Z, Jing W, Liu J, Liu M. The global trends and regional differences in incidence of Zika virus infection and implications for Zika virus infection prevention. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16(10):e0010812. DOI:10.1371/journal.pntd.0010812
- Холиков И.В. Теоретико-правовая характеристика современных глобальных вызовов и угроз в сфере здравоохранения. *Актуальные проблемы государства и права*. 2022;6(4):547-55 [Kholikov IV. Theoretical and legal characteristics of modern global challenges and threats in the field of healthcare. *Current Issues of the State and Law*. 2022;6(4):547-55 (in Russian)]. DOI:10.20310/2587-9340-2022-6-4-547-555
- Есипов А.В., Алехнович А.В. Военная безопасность государства в условиях эпидемий: история и современность. *Военная мысль*. 2022;(1):65-77 [Yesipov AV, Alekhovich AV. The Military Security of the State during Epidemics: History and Modernity. *Military Thought*. 2022;(1):65-77 (in Russian)].
- Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А., и др. Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности препарата Риамилловир 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
- Лазарева Н.Б., Журавлева М.В., Пантелеева Л.Р. ОРВИ: рациональная фармакотерапия с позиции клинической фармакологии. *Медицинский Совет*. 2016;(4):68-73 [Lazareva NB, Zhuravleva MV, Panteleeva LR. ARVI: rational pharmacotherapy from the standpoint of clinical pharmacology. *Medical Council*. 2016;(4):68-73 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2016-4-68-73
- Bekerman E, Einav S. Infectious disease. Combating emerging viral threats. *Science*. 2015;348(6232):282-3. DOI:10.1126/science.aaa3778
- Szemiell AM, Merits A, Orton RJ, et al. In vitro selection of Remdesivir resistance suggests evolutionary predictability of SARS-CoV-2. *PLoS Pathog*. 2021;17(9):e1009929. DOI:10.1371/journal.ppat.1009929
- Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Козлов К.В., и др. Перспективы использования нуклеозидного аналога риамилловира в лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. *Терапевтический архив*. 2022;94(10):1171-6 [Maltsev OV, Kasyanenko KV, Kozlov KV, et al. Prospects of using the nucleoside analogue riamilovir in patients with SARS-CoV-2 infection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(10):1171-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.10.201920
- Warren TK, Jordan R, Lo MK, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*. 2016;531(7594):381-5. DOI:10.1038/nature17180
- Willyard C. How antiviral pill molnupiravir shot ahead in the COVID drug hunt. *Nature*. 2021. DOI:10.1038/d41586-021-02783-1
- Леонов 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

12. 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
13. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых: Клинические рекомендации. 2021 г. Одобрено Научно-практическим советом Минздрава РФ. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/724_1. Ссылка активна на 01.08.2023 [Ostrye respiratornye virusnye infektsii (ORVI) u vzroslykh: Klinicheskie rekomendatsii. 2021 g. Odobreno Nauchno-prakticheskim sovetom Minzdrava RF. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/724_1. Accessed: 01.08.2023 (in Russian)].
14. О перечне заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению: Распоряжение Правительства РФ от 16 мая 2022 г. №1180-р. Режим доступа: <https://base.garant.ru/404700683/#friends>. Ссылка активна на 01.08.2023 [O perechne zabolevaniy ili sostoianii (grupp zabolevaniy ili sostoianii), pri kotorykh dopuskaetsia primenie lekarstvennogo preparata v sootvetstvii s pokazateliami (kharakteristikami) lekarstvennogo preparata, ne ukazannymi v instruktsii po ego primeneniiu: Rasporiazhenie Pravitel'stva RF ot 16 maia 2022 g. №1180-r. Available at: <https://base.garant.ru/404700683/#friends>. Accessed: 01.08.2023 (in Russian)].
15. Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В., и др. Оценка эффективности Риамиловира в комплексной терапии больных COVID-19. *Терапевтический архив*. 2021;93(3):290-4 [Kasyanenko KV, Kozlov KV, Maltsev OV, et al. Evaluation of the effectiveness of Riamilovir in the complex therapy of patients with COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021;93(3):290-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.03.200719
16. Южно М.В., Колесников С.В., Горностаева Ж.А., Сидорчук С.Н. Организация стационарной помощи в период эпидемии гриппа и ОРВИ сезона 2016 года в Великом Новгороде. *Журнал инфектологии*. 2016;8(4):79-87 [Yuhno MV, Kolesnikov SV, Gornostaeva JA, Sidorchuk SN. The organization of hospital care during the epidemic of influenza and sars for the 2016 season in Veliky Novgorod. *Journal Infectology*. 2016;8(4):79-87 (in Russian)]. DOI:10.22625/2072-6732-2016-8-4-79-87
17. Артебякин С.В., Кузин А.А., Пищугин Д.Ю., и др. Этиологическая структура респираторных вирусных инфекций в организованном воинском коллективе Центрального военного округа в периоды эпидемических сезонов 2016–2020 гг. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2020;39(4):45-8 [Artebyakin SV, Kuzin AA, Pishchugin DY, et al. Etiological structure of respiratory viral infections in the organized military collective of the central military district during the epidemic seasons 2016–2020. *Izvestiya Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii*. 2020;39(4):45-8 (in Russian)].
18. Arfijanto MV, Asmarawati TP, Bramantono B, et al. Duration of SARS-CoV-2 RNA Shedding Is Significantly Influenced by Disease Severity, Bilateral Pulmonary Infiltrates, Antibiotic Treatment, and Diabetic Status: Consideration for Isolation Period. *Pathophysiology*. 2023;30(2):186-98. DOI:10.3390/pathophysiology30020016
19. Kim KS, Iwanami Sh, Oda T, et al. Incomplete antiviral treatment may induce longer durations of viral shedding during SARS-CoV-2 infection. *Life Sci Alliance*. 2021;4(10):e202101049. DOI:10.26508/lsa.202101049

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.09.2023



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность и безопасность применения топической комбинированной терапии у пациентов с острым наружным отитом

А.И. Крюков^{1,2}, А.В. Гуров^{✉1,2}, Г.Б. Шадрин¹, Г.Н. Изотова¹, П.К. Зотова¹

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

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

Аннотация

Цель. Изучить структуру микробного пейзажа у пациентов с острым наружным отитом, а также оценить эффективность и безопасность комбинированного препарата хлорамфеникола/клотримазола/беклометазона/лидокаина (Кандиботик) в качестве средства эмпирической терапии данного заболевания.

Материалы и методы. В данное ретроспективное исследование реальной клинической практики отобраны амбулаторные карты 963 пациентов, обратившихся в консультативно-диагностическое отделение ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» с симптомами наружного отита в период с 2017 по 2022 г. Дополнительный анализ проводился по амбулаторным картам пациентов, получивших комбинированный препарат Кандиботик. Конечные точки этого анализа включали данные клинической и микробиологической эффективности терапии, а также информацию о безопасности.

Результаты. По данным микробиологического тестирования 60,6% микроорганизмов имели бактериальную природу, 26% составили бактериально-грибковые ассоциации, 11,6% – моногрибковая микробиота, в 1,8% случаев не отмечено роста микроорганизмов. Наиболее часто выделяемыми микроорганизмами явились: *Pseudomonas* spp. ($n=291$; 29,16%), *Staphylococcus* spp. ($n=214$; 21,4%), *Candida* spp. ($n=194$; 19,4%), *Aspergillus* spp. ($n=133$; 13,3%). Большая часть пациентов (71,0%) получали Кандиботик в виде монопрепарата. У 69,7% пациентов разрешение клинической симптоматики наружного отита происходило в течение 7 сут терапии препаратом Кандиботик. На фоне проводимой терапии полная эрадикация микроорганизмов произошла в 87% случаев. Нежелательные явления зафиксированы только в 3 (0,04%) случаях.

Заключение. Проведенное исследование продемонстрировало крайне высокий уровень клинической эффективности и безопасности терапии у пациентов с острым наружным инфекционным отитом, получавших препарат Кандиботик, который может использоваться в качестве препарата стартовой эмпирической терапии у пациентов с наружным отитом.

Ключевые слова: наружный отит, бактериально-грибковые ассоциации, отомикоз, Кандиботик

Для цитирования: Крюков А.И., Гуров А.В., Шадрин Г.Б., Изотова Г.Н., Зотова П.К. Эффективность и безопасность применения топической комбинированной терапии у пациентов с острым наружным отитом. Терапевтический архив. 2023;95(11):937–942. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202455

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and safety of topical combination therapy in patients with acute otitis externa

Andrey I. Kriukov^{1,2}, Alexander V. Gurov^{✉1,2}, Georgy B. Shadrin¹, Galina N. Izotova¹, Polina K. Zotova¹

¹Sverzhevsky Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the structure of the microbial landscape in patients with acute otitis externa, as well as to evaluate the efficacy and safety of the combined drug chloramphenicol/clotrimazole/beclomethasone/lidocaine (Candibiotic) as an empirical therapy of this disease.

Materials and methods. In this retrospective study of real clinical practice, outpatient records of 963 patients who applied to the KDO of the Sverzhevsky Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology with symptoms of otitis externa in the period from 2017 to 2022 were selected. Additional analysis was carried out on the clinical records of patients who received the combined drug Candibiotic. The endpoints of this analysis included data on the clinical and microbiological efficacy of therapy, as well as safety information.

Results. According to microbiological testing, 60.6% of microorganisms belonged to bacterial flora, 26% were bacterial-fungal associations, 11.6% were monofungal flora, in 1.8% of cases there was no growth of microorganisms. The most frequently isolated microorganisms were: *Pseudomonas* spp. ($n=291$; 29.16%), *Staphylococcus* spp. ($n=214$; 21.4%), *Candida* spp. ($n=194$; 19.4%), *Aspergillus* spp. ($n=133$; 13.3%). Most of the patients (71.0%) received Candibiotic. In 69.7% of patients, the resolution of the clinical symptoms of otitis externa occurred within 7 days of therapy with Candibiotic. Complete eradication of microorganisms occurred in 87% of cases. Adverse events were recorded only in 3 (0.04%) cases.

Conclusion. The study demonstrated an extremely high level of clinical efficacy and safety of therapy in patients with acute external infectious otitis who received the Candibiotic, which can be used as an initial empirical therapy in patients with otitis externa.

Keywords: otitis externa, bacterial-fungal associations, otomycosis, Candibiotic

For citation: Kriukov AI, Gurov AV, Shadrin GB, Izotova GN, Zotova PK. Efficacy and safety of topical combination therapy in patients with acute otitis externa. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(11):937–942. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202455

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Гуров Александр Владимирович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. оториноларингологии лечебного фак-та, микробиологии и вирусологии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ст. науч. сотр. отд. эпидемиологии, методологии и научного прогнозирования ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского». E-mail: alex9999@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9811-8397

✉ Alexander V. Gurov. E-mail: alex9999@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9811-8397

Как известно, наружный отит представляет собой воспаление ушной раковины, наружного слухового прохода и эпидермального слоя барабанной перепонки.

Развитию воспалительного процесса в наружном ухе предшествует нарушение целостности кожного покрова, которое может вызываться многими причинами – травматическими повреждениями, длительным пребыванием во влажной среде, изменениями кожи на фоне нарушения обмена веществ, сахарного диабета, различных дерматитов, экзематозных процессов. Предрасполагают к возникновению наружного отита анатомические особенности строения – узкие наружные слуховые проходы, наличие экзостозов, а также ношение слухового аппарата, наушников, попадание воды в уши, недостаточность образования, изменение состава ушной серы, нарушение местного и общего иммунного статуса, лучевое воздействие и т.д.

В норме наружный слуховой проход колонизирован различными микроорганизмами, 90% из которых являются грамположительными бактериями.

По данным литературы, воспалительные заболевания наружного уха в 60–98% имеют бактериальную природу. К наиболее распространенным бактериальным патогенам, оказывающим влияние на возникновение воспалительного процесса наружного уха у детей, относят: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris* и *Escherichia coli*. При этом, по данным литературы, лидирующие позиции среди перечисленных патогенов занимают синегнойная палочка и золотистый стафилококк [1–3].

Клиническая и отоскопическая картины наружного отита разной этиологии объясняются факторами патогенности и другими особенностями их возбудителей. Стафилококки зачастую обуславливают появление локального наружного отита (фурункул наружного слухового прохода) в области перепончато-хрящевой части. При отоскопической картине вначале наблюдается гиперемизованный плотный инфильтрат, который в случае локализации на верхней стенке наружного слухового прохода необходимо дифференцировать с мастоидитом.

При формировании абсцесса появляется симптом флюктуации, позже возможно расплавление тканей и проникновение гноя в близлежащие анатомические образования. Способность стафилококков вырабатывать большое количество ферментов, разрушающих различные структуры соединительной ткани (плазмокоагулаза, нейраминидаза, лецитовителлаза, ДНКаза, фибринолизин и др.), а также различных экзотоксинов, включая токсины-суперантигены,

обуславливает не только локальную реактивную воспалительную реакцию, но и возможность развития системных осложнений, включая септицемию с формированием вторичных очагов отсева и сепсиса [4, 5].

Помимо этого возможно развитие диффузного стафилококкового отита, который характеризуется выраженной воспалительной инфильтрацией и концентрическим сужением стенок наружного слухового прохода с наличием патологического отделяемого различного характера [5, 6].

Еще одним возможным возбудителем наружного диффузного отита является *P. aeruginosa*. Основными биологическими свойствами данного возбудителя являются способность к выработке токсических субстанций, а также особой системы ускользания от иммунного ответа макроорганизма – способность к биопленкообразованию.

Аналогичным механизмом образования биопленки за счет полисахаридного микрокапсульного вещества наделены и бактерии семейства *Enterobacteriaceae*. Благоприятным стимулом для реализации этого механизма является попадание воды в ухо. Отделяемое из уха в случаях инфицирования *P. aeruginosa* и *Enterobacteriaceae* имеет вид вязкого тягучего экссудата [7].

Однако помимо бактериальных патогенов важную роль в генезе отомикотического поражения играет и грибковая инфекция. Эпидемиологические данные по распространенности грибкового наружного отита неоднородны и значительно отличаются в различных климатических зонах. К наиболее важным патогенетическим факторам, влияющим на развитие микотического процесса наружного уха, относятся наличие в анамнезе травматического повреждения кожи, нарушение обмена веществ и гормонального баланса, иммунодефицитные состояния, длительное применение антибиотиков и глюкокортикостероидов. При наличии клинических проявлений грибкового поражения наружного слухового прохода в микробиологических исследованиях нередко выделяют грибово-бактериальные ассоциации [8, 9].

При этом до настоящего времени отсутствуют систематизированные данные о частоте встречаемости монобактериальных, моногрибковых, а также грибово-бактериальных ассоциаций в структуре данной патологии.

Микозы представляют собой обширную группу заболеваний с разнообразной этиологией, патогенезом и клиническими проявлениями. За последние 10 лет неуклонно растет число микозов ЛОР-органов различной локализации. Все чаще встречаются воспаления уха и околоносо-

Информация об авторах / Information about the authors

Крюков Андрей Иванович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии им. акад. Б.С. Преображенского лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», дир. ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского». E-mail: nikio@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-0149-0676

Шадрин Георгий Борисович – канд. мед. наук, зав. консультативно-диагностическим отд-нием, врач-оториноларинголог консультативно-диагностического отд-ния №1 ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского». ORCID: 0000-0002-3559-5302

Изотова Галина Николаевна – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. отд. эпидемиологии, методологии и научного прогнозирования ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского». E-mail: galina-izotova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3134-3343

Зотова Полина Кирилловна – врач клинического наблюдательного отд. ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского». ORCID: 0000-0001-9455-0705

Andrey I. Kriukov. ORCID: 0000-0002-0149-0676

Georgy B. Shadrin. ORCID: 0000-0002-3559-5302

Galina N. Izotova. ORCID: 0000-0002-3134-3343

Polina K. Zotova. ORCID: 0000-0001-9455-0705

вых пазух с длительными эпизодами обострения, частыми рецидивами, резистентные к проводимой антибактериальной и противовоспалительной терапии. О роли грибковой инфекции в хронической воспалительной патологии верхних дыхательных путей и уха в современной литературе данных не много, а клиническую значимость в основном придают отомикозу и фарингомикозу. Считается, что микотическое поражение глотки встречается в 5–27%, уха – в 18–40%, носа и околоносовых пазух – в 2–18%, гортани – в 5–18% наблюдений среди всех микозов ЛОР-органов [1, 5, 10].

Отомикоз обусловлен размножением разнообразных видов плесневых и дрожжеподобных грибов на поверхности кожи ушной раковины, стенках наружного слухового прохода, барабанной перепонке и в структурах барабанной полости. При этом известно, что грибы, или микобиота, являются структурным компонентом нормальной микробиоты человека. Однако менее 0,4% исследований посвящено изучению микобиома человека [11].

Считается, что главным этиологическим фактором развития первичного отомикоза является непосредственное проникновение возбудителя из внешней среды, в то время как развитие вторичных отомикотических поражений обусловлено изменением свойств грибковых микроорганизмов, в частности экспрессией их факторов патогенности.

Опасность представляет также затянувшийся воспалительный процесс в послеоперационной полости среднего уха (после санлирующих и слухоулучшающих операций), поскольку белки, минеральные соли и углеводы, содержащиеся в экссудате, являются прекрасным субстратом для размножающихся грибов [3–5, 8, 10, 12].

Не стоит забывать и о факторах патогенности самих грибов, которые представлены ферментами (протеиназа, фосфолипаза, эластаза, гликозидаза, гиалуронидаза и т.д.) и токсическими субстанциями (афлатоксин, фузагиллин и т.д.), а также об их способности к адгезии, колонизации и инвазии.

Существует большое разнообразие возбудителей, которые могут вызывать отомикоз, основными из них в условиях умеренного климата являются плесневые грибы рода *Aspergillus* и дрожжеподобные грибы рода *Candida*, но при посевах выявляются и множество иных: *Penicillium*, *Mucor*, *Geotrichum*, *Scopulariopsis*, *Rhizopus*, *Alternaria*, *Kladosporium* и другие, при этом не только в странах с жарким и влажным климатом [4, 7]. Каждый возбудитель имеет свои особенности локальных гистопатологических реакций и отоскопической картины. Например, при инфекции, вызванной грибами рода *Aspergillus*, инвазия в глубокие ткани (кости) обычно не происходит, а патологическое отделяемое, как правило, – обильное, в большинстве случаев серого цвета, с черными включениями, иногда холестеатома- или сероподобными. Патологическое отделяемое из уха при состояниях, вызванных грибами рода *Penicillium*, – чаще всего сероподобное, желтоватого цвета и находится на всем протяжении слухового прохода, вместе с тем можно обнаружить сухие корочки и пленки, более активно протекает в хрящевом отделе. Кожа наружного слухового прохода при этом инфицирована, барабанная перепонка гиперемирована, иногда с эрозиями или выпячиванием. Грибы рода *Mucor* поражают мелкие кровеносные сосуды, вызывая тромбоз, инфаркт и некроз тканей и лейкоцитарную инфильтрацию. Ранняя стадия инфекции уха, вызванной *Candida*, характеризуется в основном экссудацией, а поздняя – гранулематозным воспалением. Наблюдается умеренное сужение наружного слухового прохода, которое более выражено в хрящевом отделе. Барабанная перепонка

может быть гиперемирована. Изменения кожи наружного слухового прохода, распространяющиеся на ушную раковину, могут привести к развитию экземоподобных поражений и, в редких случаях, хондроперихондрита ушной раковины, что ведет к ее грубой деформации. Патологическое отделяемое имеет более жидкую консистенцию, чем при плесневых микозах. Оно может представлять собой как творожистые массы, так и слущенный эпидермис, а также сухие корки, образующиеся в хрящевом отделе наружного слухового прохода. Кожа слухового прохода и ушной раковины становится болезненной при касании. Барабанная перепонка при этом поражении обычно имеет тусклый вид с размытыми контурами, а изолированные ее поражения встречаются крайне редко [4, 7].

За последние годы отмечается рост числа случаев микозов во всем мире, что закономерно в связи с пандемией COVID-19. В ведении пациентов с новой коронавирусной инфекцией в первые месяцы использовались длительные курсы антибиотиков и глюкокортикостероидов, чем создавались идеальные условия для развития грибковых инфекций [12].

Излечение становится возможным лишь при полном удалении микотических масс и обширном покрытии препаратом пораженных участков. В этой связи перед применением местных препаратов необходим тщательный туалет уха, в том числе в глубоких отделах, который достаточно сложно реализовать для пациента в домашних условиях. Кроме того, по тем же причинам дополнительные затруднения для пациента создает необходимость применения местных антифунгальных препаратов, которые представлены в основном кремовыми формами. Для частичного решения этой проблемы используются, как правило, спиртосодержащие капли в виде аппликаций. Однако такой метод имеет ряд ограничений и нежелательных местных побочных реакций в виде раздражения кожи наружного слухового прохода. Несмотря на успехи последних лет в области изучения антифунгальных препаратов, общепризнанного средства для местной терапии отомикоза пока не разработано [6, 9, 12, 13].

Необходимо отметить, что в целом ряде случаев развиваются и микст-формы поражений, которые обусловлены активностью как грибковых, так и бактериальных микроорганизмов. Первичная активность грибковых микроорганизмов характеризуется быстрым формированием мицелия или псевдомицелия грибов. При формировании вегетативной части мицеллярных структур происходит частичное отслоение слоев эпидермиса наружного слухового прохода, что сопровождается появлением зуда. Нарастающий зуд заставляет пациентов выполнять различные манипуляции в ухе, что в свою очередь приводит к травматическому повреждению стенок слухового прохода и активации транзитных бактериальных микроорганизмов. Формирующиеся стойкие грибково-бактериальные ассоциации достаточно быстро приводят к развитию выраженных инфильтративных изменений стенок слухового прохода, его концентрическому сужению и развитию симптоматики диффузного отита. Особой проблемой подобных состояний являются объективные сложности, возникающие при попытке терапии таких состояний. Антимикотические препараты оказываются неэффективными против бактериальных патогенов, и, наоборот, антибактериальные препараты становятся бессильными в отношении грибов. В этих условиях единственно верным выбором терапии является использование комбинированных препаратов, содержащих как противогрибковый, так и антибактериальный компоненты.

Таблица 1. Распределение пациентов по возрастным группам

Table 1. Distribution of patients by age groups

Возраст, лет	Число	%
16–34	225	23,4
35–53	353	36,7
54–72	336	34,9
73–91	49	5,1

Таблица 2. Особенности клинической симптоматики, описанные в амбулаторной карте

Table 2. Clinical symptoms described in the outpatient medical records

Клиника	Число	%
Боль	115	11,9
Выделения	149	15,5
Зуд	326	33,9
Нет жалоб	4	0,15
Отек	62	6,5
Снижение слуха	120	12,5
Шелушение	187	19,4

В связи с изложенным целью данного клинического исследования являлось изучение структуры микробного пейзажа у пациентов с острым наружным отитом, а также эффективности и безопасности использования комбинированного препарата хлорамфеникола/клотримазола/беклометазона/лидокаина (Кандибиотик) в качестве средства эмпирической терапии данного заболевания.

Материалы и методы

Исследование носило ретроспективный характер. В ходе исследования проанализированы амбулаторные карты 963 пациентов (610 женщин, 353 мужчины), в возрасте от 16 до 91 года (распределение пациентов по возрастным группам – табл. 1), которые проходили обследование и лечение на базе консультативно-диагностического отделения ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» в период с 2017 по 2022 г.

Статистическую обработку данных проводили внутренними инструментами программы Excel методом одномерного статистического анализа.

Все пациенты обратились в клинику с симптомами наружного отита. По результатам осмотра и, при необходимости, дополнительных методов исследования поставлены следующие диагнозы: Н.60.1 (целлюлит наружного слухового прохода) – 15 пациентов, Н.60.2 (злокачественный наружный отит) – 6 пациентов, Н.60.3 (инфекционный наружный отит) – 942 пациента.

При этом необходимо отметить, что 386 (41,1%) человек имели коморбидную патологию: сахарный диабет, хронические заболевания легких, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, хронические заболевания мочевыводящих путей.

Результаты

При оценке специфики клинической симптоматики получены следующие результаты (табл. 2).

Наибольшее число пациентов (326 человек; 33,9%) жаловались на ощущение зуда в ухе; 187 (19,4%) пациентов отме-

Таблица 3. Результаты проведенного микробиологического исследования

Table 3. Microbiological testing results

Род микроорганизма	Число	%
<i>Acinetobacter</i>	6	0,6
<i>Aspergillus</i>	133	13,3
<i>Burkholderia</i>	2	0,2
<i>Candida</i>	194	19,4
<i>Citrobacter</i>	3	0,3
<i>Corynebacterium</i>	11	1,1
<i>Enterobacter</i>	9	0,9
<i>Enterococcus</i>	4	0,4
<i>Escherichia</i>	8	0,8
<i>Humicola</i>	1	0,1
<i>Klebsiella</i>	6	0,6
<i>Kluyvera</i>	1	0,1
<i>Kocuria</i>	1	0,1
<i>Mucor</i>	8	0,8
<i>Neisseria</i>	13	1,3
<i>Proteus</i>	6	0,6
<i>Pseudomonas</i>	291	29,2
<i>Rothia</i>	1	0,1
<i>Serratia</i>	12	1,2
<i>Staphylococcus</i>	214	21,4
<i>Stenotrophomonas</i>	11	1,1
<i>Streptococcus</i>	5	0,5
<i>Turicella</i>	1	0,1
Нет роста флоры	18	1,8
Неидентифицированные плесневые грибы	39	3,9

чали шелушение эпидермиса наружного слухового прохода; 149 (15,5%) человек имели жалобы на отделяемое из уха. Снижение слуха отметили 120 (12,5%) больных. На выраженную боль в ухе жаловались 115 (11,9%) пациентов. Отек наружного слухового прохода отметили 62 (6,5%) человека.

По результатам проведенного микробиологического исследования получены следующие результаты (табл. 3).

Наиболее часто выделяемыми микроорганизмами явились следующие патогены: *Pseudomonas* spp. ($n=291$; 29,16%), *Staphylococcus* spp. ($n=214$; 21,4%), *Candida* spp. ($n=194$; 19,4%), *Aspergillus* spp. ($n=133$; 13,3%). При этом совокупная доля грибковых микроорганизмов составила 37,6%. Ассоциации грибковых и бактериальных микроорганизмов встречались в 26% случаев ($n=259$).

Подавляющее большинство пациентов ($n=684$; 71,0%) с симптоматикой наружного отита, подтвержденного результатами микробиологического исследования, получали препарат Кандибиотик в виде монопрепарата. Назначение дополнительного препарата к терапии препаратом Кандибиотик потребовалась 11 пациентам (табл. 4).

Оценка эффективности применения препарата Кандибиотик (время исчезновения основной клинической симптоматики) представлена в табл. 5.

По результатам проведенного исследования получены следующие результаты. Исчезновение клиниче-

Таблица 4. Особенности комбинированной терапии с использованием препарата Кандибиотик
Table 4. Features of combination therapy with Candibiotic

Комбинированная терапия	Число пациентов	% от всех пациентов
Кандибиотик	684	71,0
Препарат, назначенный в дополнение к препарату Кандибиотик		
Клотримазол	2	0,2
Ципрофлоксацин + дексаметазон	2	0,2
Нафтифин	1	0,1
Хлорнитрофенол	5	0,5
Мометазон, крем	1	0,1

Таблица 5. Время полного исчезновения клинической симптоматики на фоне применения препарата Кандибиотик (сутки)
Table 5. Time to complete resolution of clinical symptoms during the therapy with Candibiotic (days)

День	Число	%
2	37	5,4
3	119	17,4
4	61	8,9
5	226	33,0
6	19	2,8
7	132	19,3
8	11	1,6
9	8	1,2
10	46	6,7
11	1	0,2
14	12	1,8
21	1	0,2
Без эффекта	11	1,6

ской симптоматики к 3-му дню наблюдения произошло в 119 (17,4%) случаях. Полное исчезновение симптоматики к 5-м суткам терапии отмечено в 226 (33%) случаях. Исчезновение клинической симптоматики на 7-е сутки терапии выявлено в 132 (19,3%) случаях. Таким образом, у подавляющего большинства пациентов разрешение клинической симптоматики наружного отита происходило в течение 7 сут терапии, что демонстрирует крайне высокую эффективность терапии препаратом Кандибиотик.

Следующим этапом исследования изучена микробиологическая эффективность проведенной терапии (эрадикация возбудителя). По результатам исследования имевшейся информации в исследуемых амбулаторных картах пациентов, получавших препарат Кандибиотик, установлено, что в 632 случаях проведено повторное микробиологическое исследование, результаты которого представлены в табл. 6.

Анализ полученных результатов позволяет говорить о наступившей эрадикации микроорганизмов в 550 (87,0%) случаях на фоне применения препарата Кандибиотик.

Необходимо отметить, что регресс клинической симптоматики и микробиологическая эрадикация отмечены у

Таблица 6. Результаты повторного микробиологического исследования у пациентов, получавших препарат Кандибиотик
Table 6. Results of follow-up microbiological testing in patients treated with Candibiotic

Этиологически значимый микроорганизм	Число	%
<i>Acinetobacter</i>	1	0,2
<i>Aspergillus</i>	22	3,5
<i>Candida</i>	1	0,2
<i>Pseudomonas</i>	29	4,6
<i>Staphylococcus</i>	11	1,7
Нет роста микроорганизмов	550	87,0
Неидентифицированные плесневые грибы	18	2,9
Общее число пациентов, которым проведено повторное микробиологическое исследование	632	100,00

Таблица 7. Частота возникновения побочных эффектов у пациентов, получавших препарат Кандибиотик
Table 7. The incidence of side effects in patients treated with Candibiotic

Побочное действие	Число	%
Нет	681	99,6
Контактный дерматит	1	0,2
Появление отека, усиление зуда, боли	1	0,2
Усиление отека кожи ушной раковины	1	0,2

пациентов вне зависимости от наличия/отсутствия коморбидных заболеваний.

Помимо этого изучена частота возникавших побочных эффектов у пациентов, получавших препарат Кандибиотик. Результаты данного исследования продемонстрированы в табл. 7.

Побочные эффекты на фоне применения препарата Кандибиотик в изученных амбулаторных картах описаны только в 3 случаях. Таким образом, у 681 (99,6%) пациента, получавшего данный препарат, побочных эффектов не отмечено, что свидетельствует о крайне высоком уровне безопасности проведенной терапии.

Закключение

Наибольшее число пациентов (326 человек; 33,9%) имели жалобы на ощущение зуда в ухе, шелушение эпидермиса наружного слухового прохода (187 пациентов; 19,4%), отделяемое из уха (149 человек; 15,5%). Снижение слуха отметили 120 (12,5%) больных. На выраженную боль в ухе жаловались 115 (11,9%) пациентов. Отек наружного слухового прохода отметили 62 (6,5%) человека. Наиболее часто выделяемыми микроорганизмами явились следующие патогены: *Pseudomonas* spp. (n=291; 29,2%), *Staphylococcus* spp. (n=214; 21,4%), *Candida* spp. (n=194; 19,4%), *Aspergillus* spp. (n=133; 13,3%). Совокупная доля грибковых микроорганизмов составила 37,6%. Ассоциации грибковых и бактериальных микроорганизмов встречались в 26% случаев (n=259). У подавляющего большинства пациентов (69,7%) разрешение клинической симптоматики наружного отита на фоне применения препарата Кандибиотик происходило в течение

7 сут терапии, что демонстрирует крайне высокую эффективность терапии препаратом Кандибиотик. Анализ полученных результатов микробиологического исследования, проведенного в динамике, позволяет говорить о наступившей эрадикации микроорганизмов в 550 (87,0%) случаях на фоне применения препарата Кандибиотик. У 681 (99,6%) пациента, получавшего препарат Кандибиотик, побочных эффектов не отмечено, что свидетельствует о крайне высоком уровне безопасности проведенной терапии.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало крайне высокий уровень клинической эффективности и безопасности терапии у пациентов с острым наружным инфекционным отитом, получавших препарат Кандибиотик, который можно использовать в качестве препарата стартовой эмпирической терапии вне зависимости от специфики этиологически значимого фактора, включая грибово-бактериальные ассоциации.

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. Анализ данных и публикация исследования проведены при поддержке компании ООО «Гленмарк Импэкс».

Funding source. The data analysis and study publication were supported by Glenmark.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Глушко Н.И., Халдеева Е.В., Лисовская С.А. Анализ видового состава возбудителей отомикоза среди населения г. Казань в 2013–2018 гг. *Успехи медицинской микологии*. 2019;20:339–41 [Glushko NI, Khaldeeva EV, Lisovskaya SA. Analysis of species composition of pathogens of otomycosis in the population of Kazan, 2013–2018. *Uspekhi meditsinskoi mikologii*. 2019;20:339–41 (in Russian)].
2. Кунельская В.Я. Микозы в оториноларингологии. *Consilium Medicum*. 2001;3(8):371–5. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/91400>. Ссылка активна на 04.10.2023 [Kunel'skaya VYa. Mikozy v otorinolaringologii. *Consilium Medicum*. 2001;3(8):371–5. Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/91400>. Accessed: 04.10.2023 (in Russian)].
3. Сергеев А.Ю. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: БИНОМ-Пресс, 2008 [Sergeev AYu. Gribkovie infektsii. *Rukovodstvo dlia vrachei*. 2-e izd. Moscow: BINOM-Press, 2008 (in Russian)].
4. Крюков А.И., Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., и др. Наружные отиты. Клинические рекомендации. М. – СПб., 2014 [Kriukov AI, Pal'chun VT, Luchihin LA, et al. *Naruzhnye otity. Klinicheskie rekomendacii*. Moscow – Saint Petersburg, 2014 (in Russian)].
5. Крюков А.И., Гуров А.В., Изотова Г.Н., и др. Ограниченный наружный отит – дифференциальная диагностика и подходы к терапии. *Медицинский Совет*. 2015;3:60–4 [Kryukov AI, Gurov AV, Izotova GN, et al. *Furuncular otitis externa: differential diagnosis and treatment approaches. Medical Council*. 2015;3:60–4 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2015-3-60-64
6. Гуров А.В., Мужичкова А.В. Рациональный подход к лечению наружного отита. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(7):404–10 [Gurov AV, Muzhichkova AV. *Rational approach to the treatment of otitis externa. RMZh. Russian Medical Inquiry*. 2022;6(7):404–10 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2022-6-7-404-410
7. Гуров А.В., Юшкина М.А. Особенности клинического течения и этиотропной терапии наружного отита. *РМЖ*. 2016;21:1426–31 [Gurov AV, Yushkina MA. Clinical course and etiological treatment for external otitis. *RMZh*. 2016;21:1426–31 (in Russian)].
8. Bojanović M, Stalević M, Arsić-Arsenijević V, et al. Etiology, Predisposing Factors, Clinical Features and Diagnostic Procedure of Otomycosis: A Literature Review. *J Fungi*. 2023;9(6):662. DOI:10.3390/jof9060662
9. Wiegand S, Berner R, Schneider A, et al. Otitis Externa. *Deutsches Arzteblatt International*. 2019;116(13):224–34. DOI:10.3238/arztebl.2019.0224
10. Ядченко Е.С., Ситников В.П., Шляга И.Д. Отомикоз наружного и среднего уха: клиника, диагностика и лечение (обзор литературы). *Проблемы здоровья и экологии*. 2009;(4):18–27 [Yadchenko ES, Sitnicov VP, Schlyaga ID. Otomycosis of the external and the middle ear: clinic, diagnostics and treatments (references review). *Health and Ecology Issues*. 2009;(4):18–27 (in Russian)]. DOI:10.51523/2708-6011.2009-6-4-3
11. Багирова Н.С., Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., и др. Микобиота как часть микробиоты: особенности методов изучения на современном этапе. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2019;11:3–7 [Bagirova NS, Dmitrieva NV, Petukhova IN, et al. *Mycobiota as part microbiota: features methods of studying at present. Problems Of Biological, Medical And Pharmaceutical Chemistry*. 2019;11:3–7 (in Russian)]. DOI:10.29296/25877313-2019-11-01
12. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Кунельская В.Я., и др. Отомикоз: современный взгляд на этиологию и лечение. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(1):48–51 [Krukov AI, Kunel'skaya NL, Kunel'skaia VIa, et al. Otomycosis: the modern view of etiology and management. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2018;83(1):48–51 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino201883148-51
13. Wu S, Cheng Y, Lin S, Liu H. A Comparison of Antifungal Drugs and Traditional Antiseptic Medication for Otomycosis Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Surg*. 2021;8. DOI:10.3389/fsurg.2021.739360

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.10.2023



OMNIDOCTOR.RU

Острый бронхит – современные возможности мукоактивной терапии

А.А. Зайцев^{✉1–3}, Е.А. Филон¹, Ю.И. Сторожева¹

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия;

³ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Анализ клинической эффективности, безопасности применения эрдостеина в сравнении со стандартной (реальная клиническая практика) мукоактивной терапией у больных острым бронхитом (ОБ) у взрослых.

Материалы и методы. В наблюдательную программу включены 100 взрослых больных ОБ, 50 из них (1-я группа) получали эрдостеин, 2-ю группу составили также 50 пациентов, получавших ацетилцистеин, бромгексин и другие муколитики (реальная клиническая практика). Оценивали следующие показатели: выраженность кашля, среднее время разрешения ночного и дневного кашля, удовлетворенность лечением, концентрация NO (оксида азота) в выдыхаемом воздухе, уровень С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6).

Результаты. Средняя длительность купирования выраженного дневного кашля, требующего продолжения терапии, в 1-й группе составила 3,7±0,46 дня, ночного кашля – 1,14±0,94 дня. Во 2-й группе дневной кашель купировался за 3,8±0,4 дня, ночной – за 1,08±0,7 дня. Длительность мукоактивной терапии в 1-й группе была 5,32±0,82 дня, во 2-й группе – 8,5±1,4 дня ($p<0,05$). Число больных ОБ со значительным уменьшением выраженности продуктивного кашля (1 балл по шкале тяжести кашля) на 6-е сутки от начала лечения в 1-й группе (эрдостеин) составило 32 (64%), во 2-й группе – 27 (54%). Удовлетворенность лечением была выше в группе принимавших эрдостеин: по показателям «очень удовлетворен» и «крайне удовлетворен» лидировали пациенты 1-й группы – 42 по сравнению со 2-й, где данные позиции отметили 28 больных. Уровень СРБ у пациентов с ОБ в 1-й группе составил 24,7±21,24 мг/л, во 2-й – 16,37±16,5 мг/л, что свидетельствует о вирусной этиологии процесса и отсутствии необходимости в назначении антимикробных препаратов. Впервые в российской практике определялись уровень ИЛ-6, который в 1-й группе составил 10,3±6,7 пк/мл, во 2-й – 10,03±3,94 пк/мл; уровень выдыхаемого NO в 1-й группе – 16,5±5,1 ppb, во 2-й группе – 14,9±4,6 ppb (норма – до 25 ppb). Эти показатели на фоне проводимой мукоактивной терапии к 6-м суткам снижались до нормальных значений.

Заключение. Полученные данные расширяют наше понимание нозологии ОБ у взрослых. Получены новые результаты о роли СРБ, ИЛ-6 и NO в выдыхаемом воздухе при ОБ. Применение эрдостеина сопровождалось значимым мукоактивным действием в виде выраженного регресса кашля у пациентов с ОБ по сравнению с группой сравнения и в более короткие сроки.

Ключевые слова: острый бронхит, мукоактивная терапия, эрдостеин, С-реактивный белок, интерлейкин-6, NO в выдыхаемом воздухе

Для цитирования: Зайцев А.А., Филон Е.А., Сторожева Ю.И. Острый бронхит – современные возможности мукоактивной терапии. Терапевтический архив. 2023;95(11):943–950. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202470

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Acute bronchitis – modern possibilities of mucactive therapy

Andrey A. Zaytsev^{✉1–3}, Ekaterina A. Filon¹, Yulia I. Storozheva¹

¹Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Russian Biotechnological University, Moscow, Russia;

³Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. Analysis of the clinical effectiveness and safety of erdosteine use in comparison with standard (real practice) mucoactive therapy in patients with acute bronchitis (AB) in adults.

Materials and methods. The observational program included 100 adult patients with AB, 50 of them (group 1) received erdosteine, the group 2 also included 50 patients who received acetylcysteine, bromhexine and other mucolytics (real clinical practice). The following were assessed: cough severity, average time for resolution of night and daytime cough, satisfaction with treatment, NO concentration in exhaled air, levels of C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6).

Results. The average duration of relief of severe daytime cough requiring continued therapy was: in group 1 – 3.7±0.46 days, night cough – 1.14±0.94 days. In the second group, daytime cough was relieved in 3.8±0.4 days, night cough – 1.08±0.7 days. The duration of mucoactive therapy in group 1 was 5.32±0.82 days, in group 2 this figure was 8.5±1.4 days ($p<0.05$). The number of AB patients with a significant reduction in the severity of productive cough (1 point on cough severity scale) on the 6th day from the beginning of treatment in group 1 (erdosteine) amounted to 32 (64%), in group 2 – 27 (54%). Satisfaction with the treatment was higher in the group receiving erdosteine: according to the indicators "very satisfied" and "extremely satisfied" the patients of the group 1 – 42 – were the leaders in comparison with the group 2, where these positions were marked by 28 patients. The level of CRP in patients with AB in group 1 was 24.7±21.24 mg/l, in group 2 – 16.37±16.5 mg/l, which indicates the viral etiology of the process and no need in the prescription of antimicrobial drugs. For the first time in Russian practice, the following were determined: the level of IL-6, which in the group 1 was 10.3±6.7 pc/ml; in the group 2 – 10.03±3.94 pc/ml; the level of exhaled NO in group 1 was 16.5±5.1 ppb, in group 2 – 14.9±4.6 ppb (the norm is up to 25 ppb). These indicators, against the background of mucoactive therapy, decreased to normal values by 6th day.

Conclusion. The findings expand our understanding of AB in adults. New results have been obtained on the role of CRP, IL-6 and NO in exhaled air during AB. The use of erdosteine was accompanied by a significant mucoactive effect in the form of a pronounced regression of cough in patients with AB compared to the comparison group in shorter term.

Keywords: acute bronchitis, mucoactive therapy, erdosteine, C-reactive protein, interleukin-6, NO in exhaled air

For citation: Zaytsev AA, Filon EA, Storozheva Yul. Acute bronchitis – modern possibilities of mucactive therapy. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(11):943–950. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202470

Информация об авторах / Information about the authors

✉Зайцев Андрей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., гл. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», зав. каф. пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», вед. науч. сотр. ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». E-mail: a-zaitcev-a@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

✉Andrey A. Zaytsev. E-mail: a-zaitcev-a@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

Введение

Острый бронхит (ОБ) относится к весьма распространенным процессам в амбулаторной практике и, вероятно, к наиболее частым процессам, при которых наблюдаются различные диагностические и фармакотерапевтические проблемы [1–5]. С одной стороны, ОБ является клинически понятным диагнозом с острым началом, наличием симптомов, обусловленных поражением верхних и нижних дыхательных путей, а также симптомов интоксикации различной степени выраженности. Основным симптом ОБ – кашель, который начинается, как правило, в течение первых 2 дней с момента заболевания и носит продуктивный характер [1–4]. Воздействие вирусной инфекции сопровождается отеком слизистой оболочки трахеобронхиального дерева, повышением продукции слизи и нарушением мукоцилиарного клиренса [1–5]. Однако проблему для практической медицины составляет то, что этиология ОБ в подавляющем числе случаев связана с респираторными вирусами, среди которых фигурируют респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус, коронавирусы (но не вирус SARS-CoV-2), аденовирусы, вирусы гриппа и парагриппа, а также риновирусы [4–6]. Бактериальные возбудители, а именно *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, а также *Bordetella pertussis*, встречаются редко (в 3–5%) [6] и с клинической точки зрения характеризуются продолжительным кашлем (более 14 дней), что служит четким критерием для обследования пациента на предмет инфицирования данными микроорганизмами (полимеразная цепная реакция, серологические методы).

С учетом того, что ОБ – заболевание вирусной этиологии, применение антибиотиков не рекомендовано [4, 5, 7]. Вместе с тем реальная клиническая практика изобилует примерами их назначения для терапии ОБ. Очевидно, что для исправления данной ситуации нужно проведение масштабных образовательных программ как среди врачей, так и пациентов, использование широкой практики определения в крови уровня С-реактивного белка – СРБ (на основании данного показателя принимается решение о дообследовании пациента и возможном назначении антибактериальных препаратов) и, что крайне важно, внедрение принципов рациональной симптоматической терапии [8]. Это необходимо, поскольку ведение больных ОБ в амбулаторной практике помимо неоправданной антибиотикотерапии характеризуется использованием нестероидных противовоспалительных препаратов в высоких дозах, нерациональным широким применением бронхолитиков, препаратов с недоказанной противовирусной активностью и пр. [5, 9], тогда как основа лечения ОБ – назначение мукоактивных препаратов для разжижения и улучшения отхождения мокроты [4, 8, 10]. Выбор мукоактивного препарата при ОБ должен проводиться индивидуально с учетом механизма действия, риска возникновения побочных эффектов, наличия сопутствующей патологии и возможных противопоказаний.

Отдельной строкой следует выделить использование при ОБ муколитика эрдостеина, обладающего дополнительными/плейотропными свойствами: антиоксидантным, иммуномодулирующим, противовоспалительным (интер-

лейкины: ИЛ-1 β , 6, 8, фактор некроза опухоли α и др.) [8]. Эрдостеин – муколитический препарат смешанного действия (муколитик, мукокинетик, мукорегулятор), содержащий 2 сульфидрильные группы, которые освобождаются в процессе метаболизма. В результате образуется 3 активных метаболита, которые обладают муколитическими, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Механизм влияния на мукоцилиарный клиренс опосредуется за счет снижения вязкости мокроты (разрыва дисульфидных мостиков), усиления секреторной функции эпителия дыхательных путей, стимуляции моторной функции. Есть данные об умеренном противокашлевом эффекте препарата, что, с одной стороны, не препятствует отхождению мокроты, с другой – может объясняться влиянием на гиперреактивность дыхательных путей за счет противовоспалительного эффекта и изменения вязкости мокроты [8, 24]. Благодаря сульфидрильным группам у эрдостеина присутствует антиоксидантное действие за счет снижения образования активных форм кислорода [11, 12]. Эрдостеин увеличивает концентрацию иммуноглобулина класса А в слизистой оболочке дыхательных путей, оказывая иммуномодулирующее действие. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что эрдостеин за счет двух сульфидрильных групп обладает более высокой активностью по воздействию на мукоцилиарный клиренс; в обычных дозах препарат способен оказывать антиоксидантный эффект. Так, согласно данным исследований, эффективное влияние на объем мокроты, ее вязкость, выраженность кашля начинает проявляться с первого дня применения и становится значительным уже на 3-й день лечения [13, 14].

Эрдостеин является пролекарством, стабильным к гидролизу в кислых условиях, поэтому, проходя через желудок, препарат не оказывает прямого эффекта на желудочную слизь, т.е. априори обладает хорошим профилем безопасности [8]. Фармакокинетика эрдостеина свидетельствует о том, что после его приема в дозе 300 мг максимальная концентрация в плазме достигается примерно через 1 ч, время полувыведения препарата составляет более 5 ч. Оптимальная суточная доза составляет 600 мг/сут, разделенная на 2 приема (по 300 мг). Максимальная суточная доза может составлять 900 мг. По результатам целого ряда исследований, эрдостеин безопасен при лечении пожилых больных, в случае умеренно выраженной почечной и печеночной недостаточности не требуется корректировка доз. Однако стоит помнить о том, что при тяжелой печеночной недостаточности, а также при снижении клиренса креатинина до 25 мл/мин и менее рекомендовано уменьшать дозу эрдостеина в 2 раза.

Важная особенность эрдостеина – его способность оказывать выраженный антиоксидантный эффект, а именно подавлять окислительные процессы в дыхательных путях, развивающиеся при остром и хроническом воспалении, и таким образом оказывать противовоспалительное действие. При этом признается, что антиоксидантная активность эрдостеина выше, чем у других представителей тиолов (ацетилицистеина – NAC, карбоцистеина). Интересно, что это свойство эрдостеина может быть реализовано в качестве защитного эффекта от повреждающего действия сигарет-

Информация об авторах / Information about the authors

Филон Екатерина Александровна – врач-пульмонолог
ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»

Ekaterina A. Filon

Сторожева Юлия Ивановна – врач-терапевт
ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»

Yulia I. Storozheva

ного дыма, приводящего к инаktivации α 1-антитрипсина. Данный белок, вырабатываемый печенью, контролирует активность эластазы, которую вырабатывают нейтрофилы в ответ на воспаление. Если ее активность не контролируется α 1-антитрипсином, то она приводит к разрушению межальвеолярных перегородок и возникновению эмфиземы.

Эрдостеин способен оказывать противовоспалительное действие. В работах, посвященных хроническому бронхиту (ХБ), показано, что в случае терапии эрдостеином в бронхиальном секрете больных снижается концентрация выдыхаемого NO (оксида азота) и реактивных продуктов кислорода и провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и 8, фактора некроза опухоли α) [15, 16]. Очевидно, что такое воздействие эрдостеина может быть полезным и для пациентов с ОБ. Другим интересным свойством эрдостеина является его прямое антиадгезивное действие в отношении микроорганизмов, опосредуемое за счет разрушения молекулы белка пилина на поверхности бактериальной клетки, необходимого для прикрепления бактерии к эпителию дыхательных путей, что потенциально может снижать риск бактериальных осложнений.

Эффективность эрдостеина изучалась в целом ряде хорошо организованных рандомизированных исследований, в том числе плацебо-контролируемых протоколов. Так, в работе G. Ricevuti и соавт. применение препарата у пациентов с обострением ХБ приводило к более быстрому регрессу клинических симптомов обострения по сравнению с плацебо [17]. В прямом сравнительном исследовании A. Zanaš и соавт. показано, что характер мокроты и ее количество при применении эрдостеина изменяется уже на следующие сутки после начала терапии пациентов со значительными различиями по сравнению с NAC [13]. В плацебо-контролируемом исследовании RESTORE [18], в котором пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с обострениями в анамнезе принимали эрдостеин (600 мг/сут) или плацебо в течение 12 мес, оказалось, что использование препарата приводит к значительному снижению частоты обострений – на 19,4%. Эрдостеин также значительно уменьшал продолжительность обострения вне зависимости от его тяжести (на 24,6%).

В то же время можно сказать, что действие эрдостеина изучалось в основном только при хронических процессах, сопровождаемых длительным продуктивным кашлем, – ХБ, ХОБЛ, так как учеными ведется активный поиск возможных фармакологических подходов, влияющих на течение этих заболеваний. Однако перспективные многогранные свойства эрдостеина открывают немало возможностей при его использовании у больных с остро возникшим продуктивным кашлем (ОБ у взрослых). Таких результатов в доступной литературе не найдено, что и послужило толчком к разработке наблюдательной программы по оценке применения эрдостеина при ОБ у взрослых в сравнении с реальной клинической практикой. Стоит также отметить практическую ценность данной программы, связанную с повседневной деятельностью врачей-терапевтов, что позволит в будущем планировать образовательные мероприятия, алгоритмы фармакотерапии, посвященные ведению больных ОБ.

Цель – анализ клинической эффективности, безопасности применения мукоактивной терапии эрдостеином (Эльмуцин®) в сравнении со стандартной (реальная клиническая практика) терапией у больных ОБ.

Задачи:

1. Оценить сравнительную клиническую эффективность применения препарата эрдостеин (Эльмуцин®)

в сравнении со стандартной (реальная клиническая практика) мукоактивной терапией больных ОБ.

2. Оценить и провести сравнительный анализ безопасности используемых режимов мукоактивной терапии больных ОБ.
3. Оценить удовлетворенность терапией среди пациентов с ОБ.

Материалы и методы

В программу наблюдения включали пациентов при наличии следующих критериев: возраст от 18 до 75 лет; подтвержденный медицинской документацией диагноз ОБ; наличие продуктивного кашля, требующего назначения мукоактивной терапии; согласие (устное) на участие в программе и согласие заполнять дневники пациента.

Пациент не может участвовать в программе при наличии любого из следующих критериев исключения: несоответствие критериям включения; непереносимость компонентов, входящих в состав препаратов для мукоактивной терапии; тяжелое состояние, требующее направления в отделение реанимации и интенсивной терапии; имеющие клинко-рентгенологические признаки пневмонии или наличие другой инфекции, способной изменить клиническое течение заболевания и/или оценку клинической эффективности терапии; наличие сопутствующей патологии, изменяющей, по мнению исследователя, естественное течение заболевания, влияющей на результат терапии (черепно-мозговая травма, застойная сердечная недостаточность, декомпенсированный сахарный диабет и пр.); беременность или риск наступления беременности, кормление грудью; злоупотребление алкоголем, признаки наркотической зависимости.

В программу включены 100 пациентов с ОБ, отобранных согласно критериям включения и исключения. Для анализа больные ОБ разделены на группы: 1-я группа – лечение эрдостеином (Эльмуцин®), 2-я группа – стандартная мукоактивная терапия (реальная клиническая практика). Для разделения на группы использовался метод простой рандомизации. Каждому последовательно включенному в наблюдательную программу пациенту присваивался соответствующий порядковый номер: нечетные (1, 3, 5-й и так далее больной) составили 1-ю группу – лечение эрдостеином; четные (2, 4, 6-й и так далее больной) вошли во 2-ю группу (т.е. проводилось лечение с использованием муколитиков, выбранных врачом для данной клинической ситуации, – реальная практика). В 1 и 2-ю группы вошли по 50 пациентов.

Назначение дополнительных мукоактивных препаратов в группах не допускалось. Оценивались выраженность кашля по шкале тяжести кашля (табл. 1). Скорость разрешения ночного и дневного кашля составляла 1 сут. В рамках программы оценивались такие показатели, как концентрация NO в выдыхаемом воздухе при рандомизации и на 6-е сутки наблюдения, уровень СРБ также при рандомизации и на 6-е сутки наблюдения и уровень ИЛ-6 в указанные периоды. Кроме того, на 6–7-е сутки оценивалась общая удовлетворенность принимаемым препаратом.

Программа выполнялась в соответствии с существующими правилами симптоматической терапии продуктивного кашля и утвержденными инструкциями по применению лекарственных препаратов.

График оценочных визитов программы был следующим:

Визит 1 – включение в программу, оценка критериев включения, регистрация демографических данных (воз-

Таблица 1. Шкала тяжести кашля
Table 1. Cough severity scale

Характеристика кашля	Балл
<i>Дневной кашель</i>	
Нет кашля	0
Единичные (1–2) эпизоды кашля	1
Кратковременные эпизоды кашля более 2 раз	2
Частый кашель, не влияющий на дневную активность	3
Частый кашель, снижающий дневную активность	4
Тяжелый кашель, при котором невозможна обычная активность	5
<i>Ночной кашель (во время сна)</i>	
Нет кашля	0
Кашель, не прерывающий сон, или однократное пробуждение из-за кашля	1
Кашель, приводящий к прерыванию сна не более 2 раз	2
Кашель, приводящий к прерыванию сна более 2 раз	3
Частое прерывание сна из-за кашля	4
Кашель, не дающий возможности заснуть	5

раст, пол); оценка медицинского анамнеза, регистрация сопутствующих заболеваний и проводимой терапии; осмотр пациента, определение основных физиологических показателей (частоты дыхательных движений, частоты сердечных сокращений, артериального давления, аксиллярной температуры тела); оценка симптомов ОБ; оценка выраженности кашля по шкале тяжести; получение результатов исследований – NO в выдыхаемом воздухе; забор крови для определения стандартных показателей, дополнительно исследование СРБ количественным способом и ИЛ-6; назначение мукоактивной терапии; назначение дополнительной терапии (анальгетик-антипиретик и пр.).

Визит 2 (4-е сутки) – оценка выраженности кашля по шкале тяжести (динамика по сравнению с визитом 1); оценка нежелательных явлений (НЯ); оценка эффективности терапии (первичная конечная точка).

Визит 3 (6–7-е сутки) – оценка клинической эффективности лечения. Мероприятия на данном этапе включали оценку выраженности кашля (динамика по сравнению с визитом 2); регистрацию НЯ; оценку эффективности терапии (вторичная конечная точка); получение результатов исследований – NO в выдыхаемом воздухе; забор крови для определения стандартных показателей и исследование СРБ и ИЛ-6; заполнение опросника удовлетворенности лечением (пациент) и оценку его специалистом.

Статистический анализ произведен с помощью пакета статистических программ описательной статистики в Microsoft Excel 2021. Изучаемые показатели представлены в виде среднего с вычислением стандартного отклонения. Повизитное сравнение при наличии разницы осуществлялось с помощью критерия Уилкоксона. Дискретные величины (например, доля пациентов с отсутствием кашля) представлены в виде количества (процента в группе), их межгрупповые сравнения осуществлены с помощью критерия Фишера. Уровень статистической значимости установлен равным 0,05.

Таблица 2. Клинические-лабораторные показатели пациентов с ОБ по группам
Table 2. Clinical and laboratory indicators of patients with acute bronchitis by groups

Показатель	Группа	
	1-я (эрдостеин), n=50	2-я (реальная клиническая практика), n=50
Возраст, лет	19,9±1,27	20,8±1,36
Курение, абс./%	31/62	28/56
Температура тела, выше 38,5°C	17/34	19/38
Время до появления продуктивного кашля, дни	1,4±0,69	1,42±0,73
Гнойная мокрота, абс./%	13/26	17/34
Интенсивность кашля, балл	2,02±0,14	2,3±0,46
Общая слабость, балл	1,76±0,07	1,64±0,06
Гемоглобин, г/л	141,2±10,8	148,8±10,56
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,98±3,06	8,09±2,61
СРБ, мг/л	24,7±21,24	16,37±16,5
ИЛ-6, пк/мл	10,3±6,7	10,03±3,94
NO в выдыхаемом воздухе, ppb	16,5±5,1	14,9±4,6

Результаты и обсуждение

С учетом простой рандомизации исследуемые группы, получающие различную муколитическую терапию, оказались идентичны по возрасту и гендерному распределению (табл. 2). Возраст включенных в 1-ю группу пациентов, получающих эрдостеин, составил 19,9±1,27 года, во 2-ю – 20,8±1,36 года. Все включенные в программу пациенты с ОБ – мужчины. Сопутствующей патологии, оказывающей влияние на течение ОБ у всех пациентов, не зарегистрировано. Курильщиками были 31 пациент из 1-й группы, 28 больных – во 2-й, при этом стаж курения составлял от 0 до 3 лет. С учетом более ранних показателей, где частота курения не превышала 30% в исследуемых группах, можно вновь говорить о все повышающемся приросте показателей этой пагубной привычки у молодых людей. Вероятно, это связано с распространением различного рода систем и девайсов для курения. Справедливости ради стоит заметить, что чаще всего стаж курения минимален (1–5 мес), а его режим – эпизодический (3–5 сигарет в сутки).

У всех больных на момент включения в исследование регистрировалась гипертермия, при этом у 17 пациентов в 1-й группе и 19 больных во 2-й отмечалась фебрильная лихорадка в течение более чем 3 сут, что требовало применения анальгетиков-антипиретиков (парацетамола, ибупрофена) для ее купирования.

У всех больных ОБ наблюдался продуктивный кашель, что требовало назначения мукоактивных препаратов (выраженность кашля более 2 баллов отмечена у всех пациентов). «Жизнеугрожающих» симптомов, включающих жалобы на одышку и нарушения газообменной функции легких, не наблюдалось: уровень SpO₂ у всех пациентов при пульсоксиметрии составлял 95% и выше.

Все пациенты получали перед включением в программу симптоматическую терапию анальгетиком-антипиретиком (парацетамолом, ибупрофеном) и в ряде случаев – мукоактивный препарат, чаще всего бромгексин. Напомним, что в 1-й группе пациенты начинали получать мукоактивную терапию эрдостеином, во 2-й муколитик выбирался на основании клинического решения врача (реальная клиническая практика) – 35 пациентов получали НАС, 9 больных – бромгексин, 5 – карбоцистеин, 1 пациент – амброксол. Данный факт является интересным с точки зрения фармакоэпидемиологии, так как указанные данные свидетельствуют о том, что именно тиоловые муколитики являются наиболее популярными среди практикующих врачей.

Большинство пациентов в обеих группах получали индукторы интерферонов (кагоцел). К сожалению, реальная клиническая практика ведения больных продемонстрировала очевидные и традиционные проблемы, так как 16 пациентов в 1-й группе и 19 во 2-й получали антибактериальную терапию на предшествующем этапе. Это серьезная проблема, требующая внедрения и образовательных программ, и различных инструментов (например, определения СРБ количественным способом) для снижения частоты неоправданного назначения антибиотиков при заболевании вирусной этиологии.

Важно, что средний срок появления продуктивного кашля в 1-й группе составил $1,4 \pm 0,69$ дня, во 2-й – $1,42 \pm 0,73$ дня. При этом 13 пациентов 1-й группы и 17 больных 2-й группы отмечали кашель с отхождением мокроты гнойного характера (зеленоватый цвет отделяемого). Впрочем, следует признать, что речь шла о субъективном восприятии гнойности мокроты со слов пациента, так как впоследствии объективных критериев именно гнойной мокроты (более 25 полиморфноядерных нейтрофилов в поле зрения) не получено.

Большинство пациентов отмечали умеренно выраженный кашель по интенсивности – более 2 баллов по шкале тяжести кашля. Интенсивность кашля в 1-й группе составила $2,02 \pm 0,14$ балла, во 2-й – $2,3 \pm 0,46$ балла.

Общая слабость той или иной степени выраженности (0 – нет, 1 – слабо выраженный, 2 – умеренно выраженный, 3 – выраженный симптом) наблюдалась у всех пациентов. В 1-й группе этот показатель составил $1,76 \pm 0,7$, во второй – $1,64 \pm 0,6$.

Лабораторные показатели участников программы: в 1-й группе средний показатель уровня гемоглобина был $141,2 \pm 10,8$ г/л, количество лейкоцитов – $6,98 \pm 3,06 \times 10^9$ /л, во 2-й группе – уровень гемоглобина $148,8 \pm 10,56$ г/л, количество лейкоцитов – $8,09 \pm 2,61 \times 10^9$ /л. Вероятным объяснением наблюдаемого более высокого уровня гемоглобина является курение, которое отмечали более 60% обследуемых. Важно, что у всех пациентов отсутствовали лабораторные критерии бактериальной инфекции, т.е. наблюдалось нормальное количество лейкоцитов периферической крови, что дает основания еще раз обратить внимание на неоправданную антибиотикотерапию, которую получали 32 и 38% больных 1 и 2-й групп соответственно.

Дополнительно в нашей программе изучался уровень СРБ, так как его повышение более 30–50 мг/л является важным критерием, свидетельствующим в пользу бактериальной инфекции. Однако у обследуемых в 1-й группе этот показатель составил $24,7 \pm 21,24$ мг/л, во 2-й – $16,37 \pm 16,5$ мг/л, что свидетельствует о вирусной этиологии процесса и отсутствии необходимости в назначении антимикробных препаратов. В 1-й группе в 3 случаях наблюдалось повышение СРБ более 50 мг/л, тем не менее дополнительное обследование и наблюдение в последующем не выявило при-

знаков бактериальной инфекции. Вероятным объяснением ситуации служит несанированность полости рта.

В рамках программы впервые в российской практике определялся уровень ИЛ-6 в начале и по завершении терапии у пациентов с ОБ. Уровень ИЛ-6 в 1-й группе составил $10,3 \pm 6,7$ пк/мл, во 2-й – $10,03 \pm 3,94$ пк/мл.

Впервые у взрослых пациентов с ОБ также исследовался уровень выдыхаемого NO: в 1-й группе он составил $16,5 \pm 5,1$ ppb, во 2-й – $14,9 \pm 4,6$ ppb (норма – до 25 ppb).

При рентгенологическом и спирометрическом исследовании патологии у всех пациентов не выявлено.

На визите 2 (4-е сутки) значимо уменьшилась выраженность как дневного, так и ночного кашля у подавляющего числа пациентов, что согласуется с результатами подобного рода исследований. При оценке удовлетворенности лечением большинство больных в 1-й группе отметили, что в случае приема эрдостеина усилилось отхождение мокроты, причем субъективное улучшение отмечалось на следующие сутки после приема препарата, в отличие от группы сравнения, в которой таких пациентов было меньше.

При этом уменьшение выраженности дневного кашля, отмеченное врачом и пациентом как значимое, в 1-й группе наблюдалось на 3–4-е сутки, в среднем через $3,7 \pm 0,46$, а во 2-й группе – $3,96 \pm 0,4$. Значимое уменьшение количества отделяемой мокроты наблюдалось в 1-й группе через $3,78 \pm 0,4$ дня, во 2-й – через $3,8 \pm 0,4$ дня. Значимое снижение выраженности ночного кашля, как правило, наблюдалось на 2-е сутки лечения в обеих группах. В среднем этот показатель составил $1,14 \pm 0,94$ дня в 1-й группе, $1,08 \pm 0,7$ дня – во 2-й.

Длительность мукоактивной терапии в 1-й группе составила $5,32 \pm 0,82$ дня, во 2-й этот показатель был $8,5 \pm 1,4$ дня ($p < 0,05$). В 1-й группе абсолютному большинству пациентов было достаточным регламентированное применение эрдостеина в течение 5 дней, и только 11 больным, по мнению врача, потребовалось пролонгирование мукоактивной терапии на 1–2 дня, тогда как во 2-й группе продолжительность терапии оставалась на усмотрение лечащего врача (реальная клиническая практика) и была значительно больше. Это расширяет наше понимание длительности продуктивного кашля у пациентов с ОБ и возможности ее медикаментозной коррекции.

Таким образом, применение эрдостеина сопровождалось значимым мукоактивным действием в виде выраженного регресса кашля у пациентов с ОБ (табл. 3).

Показательные сведения получены при анализе лабораторных данных. Так, уровень СРБ значительно снизился по завершении лечения в обеих группах и в 1-й группе составил $5,1 \pm 4,7$ мг/л, во 2-й группе это показатель равен $4,6 \pm 3,2$ мг/л. Уровень ИЛ-6 по завершении терапии в 1-й группе составил $5,5 \pm 3,1$ пк/мл, во 2-й – $5,3 \pm 0,64$ пк/мл, что практически в 2 раза ниже базовых результатов. Сходные данные получены и при анализе NO в выдыхаемом воздухе – также зарегистрировано существенное снижение этого показателя на фоне терапии: в 1-й группе уровень NO по завершении лечения составил $9,96 \pm 3,03$ ppb, во 2-й – $7,88 \pm 2,85$ ppb. Таким образом, в случае с наблюдаемой динамикой показателей СРБ, ИЛ-6 и NO в выдыхаемом воздухе можно сказать, что эти данные могут оказаться весьма важными клиническими точками в планировании последующих исследований, посвященных ОБ. Так, уровень ИЛ-6 может стать дополнительным критерием при решении вопроса о назначении антимикробной терапии, а показатель NO – свидетельством о возможностях применения ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии у отдельных пациентов.

Таблица 3. Динамика разрешения кашля у пациентов с ОБ по визитам
Table 3. Cough resolution dynamics in patients with acute bronchitis on visits

Показатель	Группа	
	1-я (эрдостеин), n=50	2-я (реальная клиническая практика), n=50
Регресс дневного кашля, дни	3,7±0,46	3,96±0,4
Уменьшение количества отделяемой мокроты, дни	3,78±0,4	3,8±0,4
Регресс ночного кашля, дни	1,14±0,94	1,08±0,7
Длительность мукоактивной терапии, сут (p<0,05)	5,32±0,82	8,5±1,4
СРБ по завершении лечения, мг/л	5,1±4,7	4,6±3,2
ИЛ-6 по завершении лечения, пк/мл	5,5±3,1	5,3±0,64
NO в выдыхаемом воздухе по завершении лечения, ppb	9,96±3,03	7,88±2,85

В ходе проведенного анализа по показателю «доля пациентов с отсутствием жалоб на продуктивный кашель» на визите 3 (6–7-е сутки) также отмечена хорошая эффективность терапии эрдостеином (рис. 1). На визите 2 отмечались количественно лучшие показатели в группе эрдостеина: в 1-й группе уменьшение выраженности кашля произошло у 17 (34%) пациентов, во 2-й – у 14 (28%). При этом число больных ОБ со значительным уменьшением выраженности продуктивного кашля к визиту 3 (1 балл по шкале тяжести кашля) в 1-й группе составило 32 (64%), во 2-й группе – 27 (54%); $p<0,05$.

На визите 3 пациенты заполняли опросник, на основании которого оценивалась общая удовлетворенность проводимой терапией. Все пациенты отметили общую удовлетворенность лечением, что связано со сроками регресса симптомов заболевания на фоне эффективной фармакотерапии. Однако в 1-й группе удовлетворенность приемом эрдостеина была наиболее высокой – рис. 2. По показателю «очень удовлетворен» лидировали больные 1-й группы: 37 человек по сравнению с 25 пациентами 2-й группы. Вероятно, это связано с более быстрым с позиции пациента эффектом и длительностью приема муколитика (в 1-й группе этот показатель составил 5,32±0,82 дня).

Значимых НЯ в обеих группах не фиксировано. Мукоактивная терапия хорошо переносилась пациентами, и связанных с возможным приемом данных препаратов НЯ не зарегистрировано.

Известно, что эффективность эрдостеина неоднократно изучалась в рамках исследований, посвященных ХБ и ХОБЛ [19, 20]. Так, по результатам метаанализа, включившего данные 10 исследований с участием 1278 пациентов с длительностью применения до 1 года, показано, что эрдостеин способен улучшать клинические показатели пациентов с ХБ и ХОБЛ, а также снижает общий риск обострений ХБ/ХОБЛ

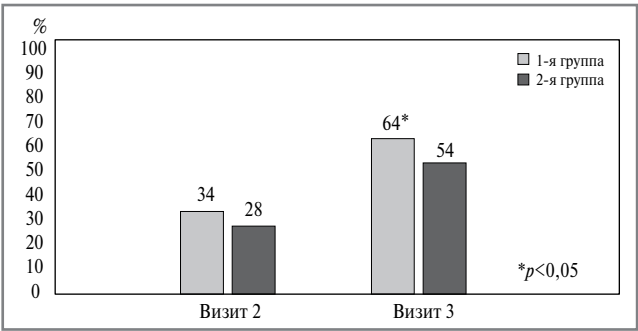


Рис. 1. Доля пациентов с отсутствием на визитах 2 и 3 продуктивного кашля (0–1 балл по шкале тяжести кашля).
Fig. 1. Percentage of patients with absence (visits 2 and 3) of a productive cough (0–1 on the cough severity scale).

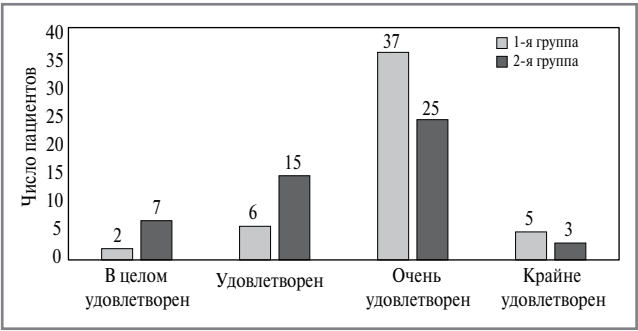


Рис. 2. Удовлетворенность пациентов приемом препарата по группам.
Fig. 2. Patient satisfaction with taking the drug by groups.

и снижает риск возникновения по меньшей мере 1 обострения. Кроме того, данные показывают, что эрдостеин может продлить время до первого обострения ХОБЛ, снизить продолжительность обострения ХОБЛ и риск госпитализации по поводу ХОБЛ [21]. В другом исследовании получены данные о 2753 пациентах с ХОБЛ (7 рандомизированных исследований) [22]. Показано, что муколитики/антиоксиданты значительно снижали риск обострения ХОБЛ, при этом метаанализ предоставил следующий ранг эффективности: эрдостеин > карбоцистеин > НАС. Только эрдостеин снижал риск возникновения хотя бы 1 обострения ХОБЛ и риск госпитализации с хорошим профилем переносимости и безопасности при длительном приеме до 12 мес. Эрдостеин и НАС значительно сокращали продолжительность обострения. Сделан вывод о том, что общий профиль эффективности/безопасности эрдостеина превосходит профиль карбоцистеина и НАС [20].

В то же время объективных данных по использованию эрдостеина у взрослых пациентов с ОБ не было. Известно только о единственном опубликованном исследовании в педиатрической практике [23]. Так, целью анализируемой работы было сравнение комбинации эрдостеина с амоксициллином с комбинацией амоксициллин + плацебо у детей с острым заболеванием нижних дыхательных путей. В исследование включены 158 пациентов (78 – в группе эрдостеина и 80 – в группе плацебо), которые получали лечение в течение 7±2 дня. Результаты показали, что тяжесть кашля снизилась на 47% на 3-й день в группе принимавших эрдостеин со статистически значимой разницей по сравнению с плацебо. Никаких НЯ в ходе исследования не наблюдалось.

Авторами сделан вывод о том, что комбинация эрдостеина и амоксициллина является безопасной и эффективной опцией, особенно в отношении воздействия на кашель. Справедливости ради стоит отметить, что в настоящее время применение антибиотика по поводу ОБ и в педиатрии претерпело существенные изменения: для назначения подобной терапии нужны объективные свидетельства в пользу бактериальной инфекции. Впрочем, влияние на кашель эрдостеина по сравнению с плацебо показательно.

В нашей наблюдательной программе эрдостеин продемонстрировал хорошие результаты в отношении времени купирования продуктивного кашля у пациентов с ОБ и хорошую переносимость терапии. Так, средняя длительность купирования выраженного дневного кашля (2 балла и более), требующего продолжения терапии, в 1-й группе составила $3,7 \pm 0,46$ дня, ночного кашля – $1,14 \pm 0,94$ дня; во 2-й группе эти показатели были следующими: дневной кашель – $3,8 \pm 0,4$ дня, ночной кашель – $1,08 \pm 0,7$ дня.

Важно, что результаты наблюдательной программы подтверждают результаты ранее опубликованных исследований, свидетельствующих об отсутствии показаний к антибактериальной терапии у всех пациентов [24]. Применение мукоактивной терапии является основой ведения таких больных и ее оказывается достаточно для их выздоровления. На фоне мукоактивной терапии наблюдается значимое снижение острофазовых показателей воспаления, включая уровни СРБ и ИЛ-6. Подтверждено, что у больных ОБ также наблюдается повышение концентрации NO в выдыхаемом воздухе, которое также снижается на фоне проводимой муколитической терапии.

Заключение

Полученные результаты расширяют наше понимание ОБ у взрослых. Получены новые данные о роли СРБ, ИЛ-6 и NO в выдыхаемом воздухе при ОБ. Показано, что всем больным ОБ не требуется назначения антибиотиков, так как отсутствуют объективные признаки бактериальной инфекции. Единственным основополагающим моментом в ведении таких пациентов остается мукоактивная терапия. Оказывается, что появление продуктивного кашля у больных ОБ наблюдается в ранние сроки заболевания (1–2-е сутки), эффективная терапия позволяет добиваться существенного регресса продуктивного кашля на 4–5-е сутки заболевания, и подавляющему числу пациентов дальнейшее применение именно муколитиков, как правило, не требуется. Длительность мукоактивной терапии в группе эрдостеина была короче, чем в группе сравнения, и составила $5,32 \pm 0,82$ дня. При этом удовлетворенность лечением была более высокой в группе пациентов, принимающих эрдостеин.

Таким образом, применение современного тиолового муколитика с дополнительным плейотропным эффектом эрдостеина характеризуется быстрым купированием кашля у больных ОБ, кроме того, препарат демонстрирует хороший профиль безопасности и переносимости.

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 the patients for publication of relevant medical information.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» «Анализ эффективности и переносимости препарата эрдостеин в сравнении с реальной клинической практикой при лечении больных с острым бронхитом», №267 от 28 июня 2023 года. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Burdenko Main Military Clinical Hospital (Moscow, Russia), No. 267, 28.06.2023. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

ИЛ – интерлейкин
НЯ – нежелательные явления
ОБ – острый бронхит
СРБ – С-реактивный белок

ХБ – хронический бронхит
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
NAC – ацетилцистеин
NO – оксид азота

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Worrall G. Acute bronchitis. *Can Fam Physician*. 2008;54(2):238-9. PMID:18272643
2. Wenzel R, Fowler A. Acute Bronchitis. Clinical practice. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2125-30. DOI:10.1056/NEJMcp061493
3. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(Suppl. 6):E1-59. DOI:10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x
4. Зайцев А.А., Кулагина И.Ц. Острый бронхит. *Фарматека*. 2015;14(307):89-95 [Zaitsev AA, Kulagina ITs. Acute bronchitis. *Pharmateca*. 2015;14(307):89-95 (in Russian)].
5. Зайцев А.А. Направления фармакотерапии и профилактики острых респираторных вирусных инфекций. *Русский медицинский журнал*. 2009;17(23):1525-9 [Zaitsev AA. Directions of pharmacotherapy and prevention of acute respiratory viral infections. *Russian Medical Journal*. 2009;17(23):1525-9 (in Russian)].

6. Ott S, Rohde G, Lepper P, et al. The impact of viruses in lower respiratory tract infections of the adult. Part II: Acute bronchitis, acute exacerbated COPD, pneumonia, and influenza. *Pneumologie*. 2010;64(1):18-27. DOI:10.1055/s-0029-1215197
7. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2017;6(6):CD000245. DOI:10.1002/14651858.CD000245.pub4
8. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Кашель. Практическое пособие для врачей. М., 2015 [Zaitsev AA, Okovityi SV, Kriukov EV. Kашel'. Prakticheskoe posobie dlia vrachei. Moscow, 2015 (in Russian)].
9. Зайцев А.А., Клочков О.И., Горелов А.В. Острые респираторные вирусные инфекции: перспективы противовирусной терапии. *Вестник семейной медицины*. 2009;5:4-10 [Zaitsev AA, Klochkov OI, Gorelov AV. Acute respiratory viral infections: prospects for antiviral therapy. *Bulletin of Family Medicine*. 2009;5:4-10 (in Russian)].
10. Tackett K, Atkins A. Evidence-based acute bronchitis therapy. *J Pharm Pract*. 2012;25(6):586-90. DOI:10.1177/0897190012460826
11. Dal Negro RW, Visconti M, Micheletto C, Tognella S. Changes in blood ROS, e-NO, and some pro-inflammatory mediators in bronchial secretions following erdosteine or placebo: A controlled study in current smokers with mild COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21(2):304-8. DOI:10.1016/j.pupt.2007.07.004
12. Park JS, Park MY, Cho YJ, et al. Anti-inflammatory effect of erdosteine in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 Cells. *Inflammation*. 2016;39(4):1573-81. DOI:10.1007/s10753-016-0393-4
13. Zanasi A, Menarni A. Erdosteine versus N-acetylcysteine in the treatment of exacerbation of chronic bronchopneumopathies. *Med Praxis*. 1991;12(4):207-17.
14. Olivieri D, Donno M, Casalini A, et al. Activity of erdosteine on mucociliary transport in patients affected by chronic bronchitis. *Respiration*. 1991;58(2):91-4. DOI:10.1159/000195904
15. Hayashi K, Hosoe H, Kaise T, Ohmori K. Protective effect of erdosteine against hypochlorous acid-induced acute lung injury and lipopolysaccharide-induced neutrophilic lung inflammation in mice. *J Pharm Pharmacol*. 2000;52(11):1411-6. DOI:10.1211/0022357001777414
16. Sener G, Sehirli AO, Toklu HZ, et al. Erdosteine treatment attenuates oxidative stress and fibrosis in experimental biliary obstruction. *Pediatr Surg Int*. 2007;23(3):233-41. DOI:10.1007/s00383-006-1872-8
17. Ricevuti G, Nazzone A, Uccelli E, et al. Influence of erdosteine, a mucolytic agent, on amoxicillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax*. 1988;43(8):585-90. DOI:10.1136/thx.43.8.585
18. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: The RESTORE study. *Eur Respir J*. 2017;50(4):1700711. DOI:10.1183/13993003.00711-2017
19. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023. Available at: <http://www.goldcopd.org/> Accessed: 15.08.2023.
20. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Современный взгляд на фармакотерапию обострений хронической обструктивной болезни легких. *Лечащий врач*. 2009;10:45-9. [Sinopalnikov AI, Zaitsev AA. A modern view of pharmacotherapy of exacerbations of chronic obstructive lung disease. *Attending Doctor*. 2009;10:45-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-18-14-20
21. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Impact of erdosteine on chronic bronchitis and COPD: A meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;48:185-94. DOI:10.1016/j.pupt.2017.11.009
22. Rogliani P, Matera M, Page C. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: A comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir Res*. 2019;20(1):104. DOI:10.1186/s12931-019-1078-y
23. Balli F, Bergamini B, Calistru P, et al. Clinical effects of erdosteine in the treatment of acute respiratory tract diseases in children. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007;45(1):16-22. DOI:10.5414/cpp45016
24. Cazzola M, Page C, Rogliani P, et al. Multifaceted beneficial effects of erdosteine: More than a mucolytic agent. *Drugs*. 2020;80(17):1799-809. DOI:10.1007/s40265-020-01412-x

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.10.2023



OMNIDOCTOR.RU

Возможности азоксимера бромид в лечении пациентов с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями верхних отделов дыхательных путей

В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, К.В. Еремеева, А.С. Деханов[✉], П.А. Кочетков

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

Аннотация

Цель. Оценить эффективность и безопасность препарата Полиоксидоний® в лечении пациентов с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей (ВДП) в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Ретроспективное многоцентровое исследование включало данные взрослых и детей с 6 мес с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями ВДП ($n=16\ 365$). Конечными точками исследования являлись: доля пациентов с полным купированием симптомов, демографическая характеристика участников исследования, частота назначений препарата Полиоксидоний® по нозологическим формам, определение групп препаратов сопутствующей терапии, наиболее часто назначаемая схема лечения, частота назначений различных лекарственных форм препарата Полиоксидоний®, продолжительность наиболее характерных клинических симптомов острых респираторных инфекций на фоне проводимой терапии, частота возникновения нежелательных явлений, связанных с применением препарата Полиоксидоний®.

Результаты. По завершении курса терапии препаратом Полиоксидоний® полное купирование симптомов достигнуто у 40% субъектов, положительная динамика – у 99,77%. Также подтверждена эффективность препарата при постковидном синдроме и COVID-19. Медиана возраста пациентов составила 28 лет. Наиболее часто Полиоксидоний® назначался при заболеваниях ВДП в комплексной терапии совместно с антибактериальными, симптоматическими препаратами в лекарственной форме раствор в течение 10 дней, приоритетными путями введения являлись интраназальный или сублингвальный. Разрешение симптомов инфекции наступало преимущественно в первые 5 дней после начала терапии. Эффективность терапии являлась сопоставимой в детской и взрослой популяциях. В ходе проведенного исследования не зарегистрировано ни одного случая развития нежелательного явления, связанного с применением препарата Полиоксидоний®.

Заключение. Исходя из результатов исследования, можно заключить, что применение препарата Полиоксидоний® в реальной клинической практике способствует достижению благоприятных исходов лечения пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями ВДП и характеризуется высоким профилем безопасности.

Ключевые слова: Полиоксидоний, азоксимера бромид, инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, острые респираторные инфекции, COVID-19

Для цитирования: Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Еремеева К.В., Деханов А.С., Кочетков П.А. Возможности азоксимера бромид в лечении пациентов с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями верхних отделов дыхательных путей. Терапевтический архив. 2023;95(11):951–957. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202488

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Potential of azoximere bromide for treatment of patients with acute inflammatory and infectious upper respiratory diseases

Valery M. Svistushkin, Galina N. Nikiforova, Ksenia V. Ereemeeva, Artem S. Dekhanov[✉], Petr A. Kochetkov

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

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy and safety of Polyoxidonium® in patients with inflammatory and infectious upper respiratory diseases in real clinical practice.

Materials and methods. This retrospective multicenter study included data from adults and children over 6 months old with inflammatory and infectious upper respiratory diseases ($n=16\ 365$). The exploratory endpoints included: the proportion of patients with complete relief of symptoms, demographic characteristics of patients, the frequency of prescriptions of Polyoxidonium® by disease groups, determination of the groups of concomitant drugs, most commonly prescribed treatment regimen, frequency of prescribing different Polyoxidonium® dosage forms, duration of the most common specific symptoms of acute respiratory infections during therapy, the incidence of treatment-related adverse events.

Results. After treatment completion, the proportion of patients with complete relief of symptoms was 40%, with positive dynamics – 99.77%. Polyoxidonium® in combination therapy was also effective in the treatment of COVID-19 and post-COVID-19 syndrome. The median patient age was 28 years. Polyoxidonium® was most frequently prescribed for the treatment of inflammatory and infectious upper respiratory diseases in combination with antibiotics or symptomatic drugs in dosage form solution. The primary routes of administration were intranasal and sublingual. The resolution of infection symptoms occurred predominantly within the first 5 days after the initiation of therapy. The therapy appeared to be equally effective across all age groups. No Polyoxidonium®-related adverse events occurred.

Conclusion. Treatment with Polyoxidonium® contributes to achieving favorable outcomes in patients with inflammatory and infectious upper respiratory diseases. The study drug has a high safety profile.

Keywords: Polyoxidonium, azoximer bromide, inflammatory and infectious upper respiratory diseases, acute respiratory infections, COVID-19

For citation: Svistushkin VM, Nikiforova GN, Ereemeeva KV, Dekhanov AS, Kochetkov PA. Potential of azoximere bromide for treatment of patients with acute inflammatory and infectious upper respiratory diseases. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(11):951–957. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202488

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Деханов Артем Сергеевич – аспирант каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. E-mail: dehanovartem@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0549-898X

✉ Artem S. Dekhanov. E-mail: dehanovartem@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0549-898X

Введение

Ежегодно в мире регистрируется более 200 млн случаев инфекций дыхательных путей. Болезни органов дыхания стабильно лидируют в общей заболеваемости населения Российской Федерации. В период с 2005 по 2020 г. они составили 24–25% объема общей заболеваемости. Наиболее частыми причинами временной нетрудоспособности в РФ стали острые респираторные инфекции (ОРИ) дыхательных путей [1]. Смертность от ОРИ составляет около 3,9 млн человек в год, при этом в развивающихся странах большая часть смертей приходится на детский возраст [2].

ОРИ – заболевания инфекционной этиологии, характеризующиеся вовлечением в патологический процесс дыхательных путей. В зависимости от локализации патологического процесса ОРИ делятся на инфекции нижних (НДП) или верхних дыхательных путей (ВДП) [2]. К инфекционным заболеваниям НДП относят бронхит, бронхиолит и пневмонию, а к заболеваниям ВДП – синусит, фарингит, тонзиллит, ларингит и ларинготрахеит [2].

Известно, что возбудителями ОРИ могут являться вирусы, бактерии (хламидии, легионеллы, микоплазмы), некоторые простейшие и грибы [3]. В 90% случаев острых поражений органов дыхания определяется вирусная этиология заболевания. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) вызывают вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, риновирусы, коронавирусы и энтеровирусы. Ежегодно ОРВИ переносят 20% населения, при этом больше всего страдают дети [4]. Респираторные инфекции характеризуются высокой контагиозностью, быстротой и легкостью распространения инфекции. Основной путь передачи – воздушно-капельный [5].

Вследствие воздействия инфекционных агентов на слизистую оболочку респираторного тракта развивается неспецифическая воспалительная реакция, характеризующаяся отеком, бронхоспазмом, гиперсекрецией и повышенной вязкостью слизи. Это в свою очередь нарушает дренажную функцию дыхательных путей и мукоцилиарный клиренс. При вовлечении в воспалительный процесс прочих отделов дыхательных путей возникают новые симптомы: кашель, назальная и бронхиальная обструкции [6]. Помимо этого для ОРИ характерен лихорадочно-интоксикационный синдром как проявление системной воспалительной реакции. В ответ на проникновение инфекционных агентов во внутреннюю среду организма развиваются активация фагоцитирующих иммунокомпетентных клеток, синтез провоспалительных цитокинов, интерферонов и других факторов защиты [4, 7].

В формировании местного иммунитета принимают участие несколько факторов, таких как сапрофитная ми-

крофлора, защитный эпителий слизистой, процессы слизи- и слюнообразования, кератинизация, антимикробные пептиды, фагоциты, система комплемента, иммуноглобулины, лимфоидные клетки, включая NK-клетки, CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки [6]. При проникновении инфекции в организм в первую очередь происходит активация Toll-like рецепторов (рецепторы врожденного иммунитета) на мембранах фагоцитирующих клеток вследствие взаимодействия последних с патоген-ассоциированными молекулярными образцами, такими как бактериальный липополисахарид, липопептиды, компоненты вирусов и грибов. Далее увеличивается секреция провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α , интерлейкины-1, 6, 12), хемокинов (интерлейкин-18) и костимуляционных молекул [8].

Для детей первых месяцев жизни при вирусной инфекции более характерен Th2-ответ, тогда как у взрослых – более эффективный Th1 [8, 9]. Дети в возрасте от 6 мес до 3 лет наиболее восприимчивы к возбудителям ОРИ в связи с угасанием материнского иммунитета и отсутствием предыдущего контакта с многими инфекционными агентами [5]. В сравнении со взрослыми у детей снижена экспрессия Toll-like рецепторов, а полноценный местный иммунитет развивается только к 5–7 годам [10].

В настоящее время существует множество препаратов, используемых для лечения ОРИ, действующих на разные звенья инфекционного процесса. В зависимости от уровня влияния терапии делают на патогенетическую, симптоматическую и иммунокорректирующую [5]. Актуальность использования в клинической практике препаратов, направленных на модуляцию иммунного ответа (иммуномодуляторов), связана с прогрессированием устойчивости возбудителей к традиционной этиотропной терапии. Так как иммуномодулирующая терапия не оказывает непосредственного влияния на возбудителя инфекции, то она не инициирует развитие множественной лекарственной устойчивости микроорганизмов [11]. Помимо этого в последние годы отмечается рост числа иммунокомпрометированных пациентов с нарушениями в том числе мукозального иммунитета, что также обуславливает актуальность применения иммуномодуляторов в составе комплексной терапии [12]. Иммуномодуляторы применяются для повышения эффективности этиотропной терапии при хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях, при профилактике инфекционных осложнений у лиц группы риска и для нормализации нарушенных параметров иммунного статуса [11].

Эффективным российским иммуномодулирующим препаратом является Полиоксидоний® (международное непатентованное наименование – азоксимера бромид),

Информация об авторах / Information about the authors

Свистушкин Валерий Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. болезней уха, горла и носа, дир. клиники болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-7414-1293

Никифорова Галина Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-8617-0179

Еремеева Ксения Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-7071-2415

Кочетков Петр Александрович – д-р мед. наук, зав. отд.-нием оториноларингологии, проф. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-5778-629X

Valery M. Svistushkin. ORCID: 0000-0001-7414-1293

Galina N. Nikiforova. ORCID: 0000-0002-8617-0179

Ksenia V. Eremeeva. ORCID: 0000-0001-7071-2415

Petr A. Kochetkov. ORCID: 0000-0002-5778-629X

применяющийся в медицинской практике с 1996 г. Помимо иммуномодулирующего действия, обусловленного воздействием на фагоцитирующие клетки, НК-клетки и процесс образования антител, Полиоксидоний® также обладает антиоксидантным и дезинтоксикационным действием. Таким образом, препарат относится к иммуномодулирующим средствам с противовоспалительной активностью. Имеются данные, что азоксимера бромид также оказывает мембранопротекторное и хелатирующее действие [13].

Недавние исследования позволили определить влияние азоксимера бромид на образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) [14]. НВЛ – фибриллы хроматина с адгезированными к ним бактерицидными компонентами гранул, ядра и цитоплазмы, участвуют в механизме предотвращения нейтрофилами распространения патогенов. Доказано, что НВЛ оказывают токсическое действие на организм человека, приводящее к окклюзии сосудов, повреждению тканей и удлинению продолжительности воспаления, что усугубляет тяжесть заболеваний, в том числе при респираторных инфекциях [14–16]. Способность препарата Полиоксидоний® ингибировать образование НВЛ продемонстрирована *in vitro*. Это позволило расширить понимание его высокой эффективности в терапии острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта [14].

На данный момент Полиоксидоний® в РФ доступен в форме таблеток, раствора для инъекций и местного применения, суппозиториях вагинальных и ректальных и лиофилизата для приготовления раствора для инъекций и местного применения. Использование препарата разрешено у детей с 6 мес в форме раствора и лиофилизата, с 3 лет – в таблетированной форме и с 6 лет – в форме свечей [17].

Эффективность и безопасность препарата Полиоксидоний® показаны в ходе клинических исследований, в том числе многоцентровых и рандомизированных. Полиоксидоний® включен в комплексную терапию, эффективен при ОРВИ [13, 18], ОРВИ [19], внебольничной пневмонии [20–23], коклюше [24], хроническом тонзиллите [25], COVID-19 [26] и в качестве средства для профилактики COVID-19 [27–29]. Согласно метаанализу азоксимера бромид в составе комплексной терапии эффективен при острых и хронических респираторных инфекциях, в том числе гриппе и ОРВИ у детей с 3 лет. Применение препарата в составе комплексной терапии сокращает длительность симптомов лихорадки, интоксикации, боли в мышцах и суставах, клинических симптомов острого воспаления ВДП [30]. Согласно результатам другого метаанализа азоксимера бромид эпидемиологически эффективен в качестве профилактического средства ОРВИ у взрослых группы риска [27]. Высокий профиль безопасности в детской и взрослой популяциях также подтвержден в ходе клинических исследований [13, 19, 21, 25, 27, 29, 30].

Несмотря на объем данных, накопленных в ходе клинических исследований, актуально проведение дополнительных исследований эффективности и безопасности азоксимера бромид в условиях реальной клинической практики.

Цель исследования – анализ эффективности и безопасности препарата Полиоксидоний® в лечении пациентов с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями ВДП в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Проведено неконтролируемое ретроспективное многоцентровое нерандомизированное исследование, включившее взрослых и детей с 6 мес с острыми инфекцион-

но-воспалительными заболеваниями ВДП ($n=16\ 365$), проходивших лечение во II–IV квартале 2021 г.

Из первичной документации пациентов с верифицированными диагнозами инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта собирались данные по демографическим показателям, характеру патологии, сопутствующей терапии, схеме применения препарата Полиоксидоний®, длительности клинических проявлений заболевания.

Конечной точкой эффективности в исследовании являлась доля пациентов с полным купированием симптомов. Оценка эффективности лечения проводилась лечащими врачами с использованием 5-балльной шкалы: 1 – без динамики, 2 – небольшое улучшение, 3 – умеренное улучшение, 4 – заметное улучшение, 5 – полное купирование симптомов. Протокол исследования соответствует Хельсинкской декларации. В связи с ретроспективным характером исследования пациенты не подписывали информированное согласие.

Для статистического анализа категориальных данных использовалось вычисление долей. Все статистические процедуры выполнены с помощью программы Microsoft Excel.

Результаты

В исследовании приняли участие 337 оториноларингологов, пульмонологов, педиатров и терапевтов Москвы, Санкт-Петербурга и других крупных городов России. Собранные данные 16 365 пациентов, получавших Полиоксидоний® в качестве монотерапии или в составе комплексной терапии.

Основные демографические и базовые характеристики представлены в **табл. 1**. В исследуемой популяции преобладали взрослые пациенты, число пациентов женского и мужского пола оказалось примерно одинаковым. Медиана возраста пациентов составила 28 лет. Большинство включенных детей – в возрасте до 10 лет.

Среди нозологических форм у детей и взрослых 59% составили заболевания горла: острый и хронический тонзиллит, фарингит, гипертрофия миндалин и другие заболевания ВДП (преимущественно острые и хронические ларингиты). В 19% случаев препарат назначался при остром и хроническом синусите. При этом у взрослых на 2-м месте по назначениям находился острый тонзиллит/фарингит, у детей – гипертрофия миндалин. У взрослых по сравнению с детьми препарат гораздо чаще назначался при обострении хронического тонзиллита (21 и 7% соответственно). Кроме того, Полиоксидоний® назначался при инфекциях НДП, хронической вирусной инфекции, хронической обструктивной болезни легких, внебольничной пневмонии, постковидном синдроме, аллергических заболеваниях, ОРВИ, гриппе, COVID-19, грибковой инфекции и других нозологических формах.

Лекарственная форма препарата Полиоксидоний® раствор наиболее часто назначался интраназально (40%) или сублингвально (40%). В 1% случаев проводилось совместное интраназальное и сублингвальное введение. Парентерально препарат применялся у 7% детей и 26% взрослых. В большинстве случаев (85%) курс терапии продолжался 10 дней и только в 8% случаев – 7 дней. Минимальная длительность назначения составила 5, а максимальная – 20 дней. В 74% случаев детям и взрослым препарат назначался 3 раза в сутки.

При использовании в составе комплексной терапии Полиоксидоний®, как правило, назначался совместно с антибактериальными, симптоматическими препаратами, реже – с противовирусными, противоаллергическими,

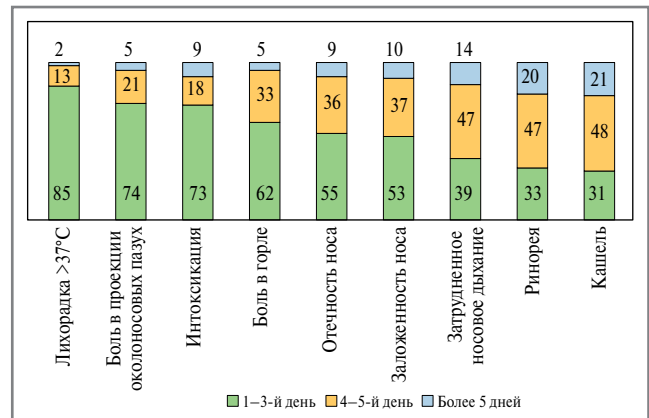
Таблица 1. Демографические и базовые характеристики включенных субъектов**Table 1. Demographic and baseline characteristics of included subjects**

Характеристика	Дети, абс. (%)	Взрослые, абс. (%)
<i>Демографические характеристики</i>		
Распределение по возрасту	5945 (36)	10 420 (64)
Женщины/мужчины	2882 (48)/ 3063 (52)	6040 (58)/ 4380 (42)
<i>Нозологические формы</i>		
Острый тонзиллит/фарингит	1714 (29)	2050 (20)
Обострение хронического тонзиллита	429 (7)	2155 (21)
Острый синусит	829 (14)	1170 (11)
Другая инфекция ВДП (преимущественно острые и хронические ларингиты)	577 (10)	1302 (12)
Гипертрофия миндалин	1063 (18)	336 (3)
Обострение хронического синусита	159 (3)	1038 (10)
Другое	1174 (19)	2369 (23)
<i>Сопутствующая терапия</i>		
Монотерапия препаратом Полиоксидоний®	190 (3)	194 (2)
Антибиотики	1519 (26)	5037 (48)
Препараты симптоматической терапии	2465 (41)	3115 (30)
Противовирусные	347 (6)	1077 (10)
Другое	1614 (27)	1191 (12)
<i>Путь введения препарата Полиоксидоний®</i>		
Интраназально	2965 (50)	3632 (35)
Парентерально	428 (7)	2650 (26)
Сублингвально	2420 (41)	4090 (39)
Сублингвально + парентерально	132(2)	36 (<1)

другими лекарственными препаратами и их комбинациями. Монотерапия препаратом Полиоксидоний® составила всего 2% от общего числа назначений (по 3 и 2% в детской и взрослой популяциях соответственно).

В ходе исследования оценивалась продолжительность наиболее частых клинических симптомов ОРИ (рис. 1). Данные для симптомов «лихорадка» и «интоксикация» собраны при парентеральном, а прочие – при сублингвальном пути введения. В течение первых 3 дней купирование лихорадки отмечено у 85% пациентов, болей в проекции околоносовых пазух – у 74%, интоксикации – у 73%, болей в горле – у 62%, заложенности носа – у 59%, отечности носа – у 55%, затрудненного носового дыхания – у 39%, ринореи – у 33%, кашля – у 31%.

В детской популяции к 3-му дню купирование лихорадки отмечено у 86% субъектов. У всех детей на 6-е сутки определялась нормальная температура тела. Боль в проекции околоносовых пазух на фоне лечения купировалась к 3-му дню у 66% детей. Данный симптом сохранялся более

**Рис. 1. Количество дней до разрешения симптомов от начала терапии (%).****Fig. 1. Number of days until symptoms relieved from the start of therapy (%).**

5 дней у 11% детей. Частота разрешения симптома «интоксикация» к 3-му дню в детской популяции составила 76%, а продолжительность интоксикации более 5 дней – 3%. Разрешение заложенности носа к 3-му дню в детской популяции составило 44% из числа пациентов данной группы, а к 5-му дню данный показатель составил 88%. Улучшение носового дыхания в течение 3 дней наступало у 41% детей, купирование ринореи – у 33%, купирование кашля, болей в горле, отечности носа – у 34, 53 и 50% соответственно.

Во взрослой популяции к 3-му дню купирование лихорадки отмечалось у 86% субъектов. Повышенная температура тела у 3% взрослых сохранялась 6 дней и более. Боль в проекции околоносовых пазух к 3-му дню купировалась у 79% участников. Данный симптом сохранялся более 5 дней у 2% взрослых. Симптомы интоксикации полностью проходили в течение первых 3 дней в 73% случаев, а продолжительность данного симптома более 10 дней отмечалась у 10% взрослых. Заложенность носа к 3-му дню купировалась у 59%, а к 5-му дню – уже у 86%. К 3-му дню улучшение носового дыхания отмечалось у 37% взрослых, купирование ринореи – у 31%, кашля, болей в горле, отечности носа – у 29, 67 и 58% соответственно.

При оценке по 5-балльной шкале положительная динамика отмечена у 99,77% включенных пациентов. По завершении курса терапии препаратом Полиоксидоний® полное купирование симптомов достигнуто у 40% субъектов, при этом у 64% пациентов с аллергическими заболеваниями, а также у 60% пациентов с острым тонзиллитом и фарингитом и 55% пациентов с острым синуситом (рис. 2).

Проводимая терапия также оказалась эффективна при постковидном синдроме и COVID-19: у 29 и 7% пациентов отмечалось полное купирование симптомов, а у 71 и 60% – заметное улучшение.

Доля пациентов с отсутствием положительной динамики на фоне проводимой терапии не превышала 1% по каждой исследуемой нозологии. Эффективность терапии в детской и взрослой популяциях существенно не различалась. Доля пациентов, у которых на фоне проводимого лечения отмечалось полное купирование симптомов, среди детей составила 39%, у взрослых – 40%, у 54 и 51% соответственно отмечалось значительное улучшение течения заболевания.

Не зарегистрировано ни одного случая развития нежелательного явления, связанного с применением препарата Полиоксидоний®.

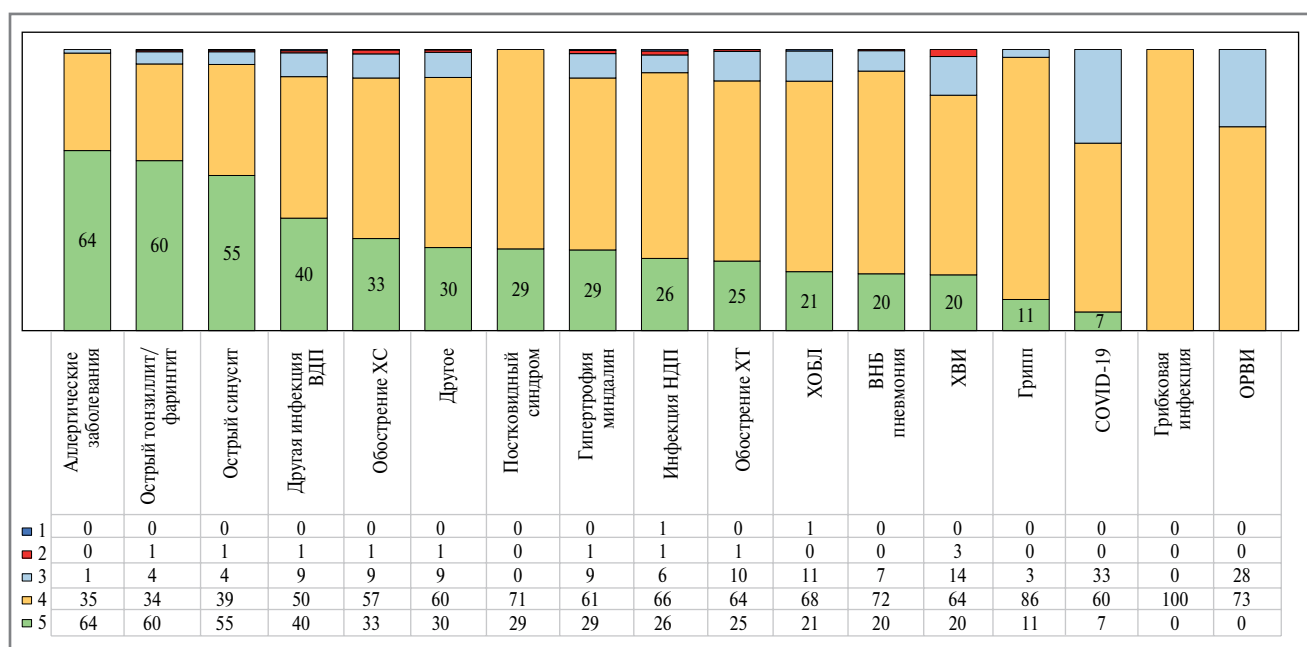


Рис. 2. Эффективность терапии препаратом Полиоксидоний® инфекционно-воспалительных респираторных патологий по 5-балльной шкале (%).

Примечание. ХС – хронический синусит, ХТ – хронический тонзиллит, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ВНБ – внебольничная, ХВИ – хроническая вирусная инфекция.

Fig. 2. The effectiveness of therapy with Polyoxidonium® inflammatory and infectious upper respiratory diseases on a 5-point scale (%).

Обсуждение

На данный момент на фармацевтическом рынке РФ представлены десятки иммуномодулирующих средств, однако многие из них имеют недостаточную доказательную базу, не соответствуют современным требованиям доказательной медицины [31]. Полиоксидоний® – препарат с неоднократно доказанной эффективностью и высоким профилем безопасности, что подтверждают данные многочисленных клинических исследований. Продолжение всестороннего изучения свойств препарата, механизмов его влияния на этиопатогенез инфекционно-воспалительной патологии не вызывает сомнений в связи с высокой заболеваемостью населения ОРИ, прогрессированием устойчивости возбудителей к этиотропной терапии и ростом числа иммунокомпрометированных пациентов. Одним из преимуществ препарата Полиоксидоний® является возможность применения у детей с 6 мес, учитывая высокую заболеваемость населения данной возрастной группы.

Проведенное нами исследование подтверждает высокую эффективность применения препарата Полиоксидоний® в комплексной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях у детей и взрослых. В ранее проведенных клинических исследованиях показано, что применение препарата Полиоксидоний® сокращает длительность лихорадочного периода до 2,25–3,5 дня [13, 32]. В нашем исследовании в подавляющем большинстве случаев купирование лихорадки достигнуто на 3-и сутки лечения.

По данным реальной практики выделения из носа при терапии препаратом Полиоксидоний® на 5-й день лечения полностью прошли, что даже превосходит результаты, полученные в рандомизированных исследованиях (52%) [19]. При этом редукция боли в проекции околоносовых пазух, заложенности носа и болей в горле у взрослых происходила несколько быстрее, чем у детей. Однако эффективность

проводимой терапии при оценке за все время лечения являлась сопоставимой в детской и взрослой популяциях. Большой интерес представляют данные эффективности препарата при постковидном синдроме – значительное улучшение или полное разрешение симптомов отмечалось в 99% случаев.

Отсутствие нежелательных явлений, связанных с применением препарата Полиоксидоний®, характеризует последний как препарат с высоким профилем безопасности. Полученные данные согласуются с ранее проведенными клиническими исследованиями. В многоцентровом проспективном открытом неинвазивном неконтролируемом пострегистрационном исследовании, проведенном на базе 15 медицинских учреждений в Словакии, среди 498 пациентов, завершивших исследование, нежелательные лекарственные реакции выявлены только у 1 (0,1%) субъекта [33].

Заключение

Таким образом, результаты исследования реальной практики, включающего данные более 16 тыс. пациентов, показали, что применение препарата Полиоксидоний® способствует достижению благоприятных исходов лечения пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями ВДП и характеризуется высоким профилем безопасности.

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 публи-

кации: 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

ВДП – верхние дыхательные пути

НВЛ – нейтрофильные внеклеточные ловушки

НДП – нижние дыхательные пути

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

ОРИ – острые респираторные инфекции

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хамитов Р.Ф. Острые респираторные инфекции в амбулаторной практике в эпоху COVID-19: роль и место антибактериальной терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(4):214-8 [Khamitov RF. Acute respiratory infections in outpatient care in the era of the COVID-19 pandemic: the role and position of antibacterial therapy. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2020;4(4):214-8 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2020-4-4-214-218
2. Асранова Д.У. Острые инфекции. *Journal of new century innovations*. 2022;10(3):10-3 [Asranova DU. Acute infections. *Journal of new century innovations*. 2022;10(3):10-3 (in Russian)].
3. Кареткина Г.Н. Острые респираторные инфекции: профилактика и лечение в предстоящем эпидемическом сезоне. *Медицинский алфавит*. 2017;3(30):7-14 [Karetkina GN. Sustained respiratory infections: prevention and treatment in the coming epidemic season. *Meditsinskii alfavit*. 2017;3(30):7-14 (in Russian)].
4. Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни: национальное руководство. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021 [Iushchuk ND, Vengerov YuA. *Infektsionnye bolezni: natsional'noe rukovodstvo*. 3-e izd. Moscow: GEOTAR-Media, 2021 (in Russian)]. DOI:10.33029/9704-6122-8
5. Нисевич Л.Л., Волков К.С., Алексеева А.А. и др. Подходы к терапии острых респираторных инфекций и гриппа при сезонном увеличении заболеваемости. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(1):64-9 [Nisevich LL, Volkov KS, Alekseeva AA, et al. Approaches to the Treatment of Acute Respiratory Infections and Influenza during the Seasonal Increase in the Incidence of Diseases. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2015;14(1):64-9 (in Russian)].
6. Каннер Е.В., Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Горелов А.В. Острые респираторные инфекции у детей: особенности иммунного ответа и пути коррекции. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;2(8-2):74-8 [Kanner EV, Maksimov ML, Ermolaeva AS, Gorelov AV. Acute respiratory infections in children: features of the immune response and ways of correction. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2018;2(8-2):74-8 (in Russian)].
7. Понежева Ж.Б., Турапова А.Н., Маржохова А.Р. и др. Дифференциальная диагностика острых респираторных инфекций в условиях смешанной циркуляции. *Лечащий врач*. 2023;(4):57-63 [Ponezheva ZhB, Turapova AN, Marzhokhova AR, et al. Differential diagnosis of acute respiratory infections in mixed circulation. *Lechashchii Vrach*. 2023;(4):57-63 (in Russian)]. DOI:10.51793/OS.2023.26.4.008
8. Селимзянова Л.Р., Промыслова Е.А., Вишнева Е.А. Респираторные патогены и противоинфекционный иммунитет: особенности взаимодействия и возможности терапии топическим бактериальным лизатом. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(1):103-7 [Selimzyanova LR, Promyslova EA, Vishneva EA. Respiratory pathogens and anti-infective immunity: peculiarities of their interaction and opportunities of the treatment with topical bacterial lysate. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2013;12(1):103-7 (in Russian)].
9. Викулов Г.Х. Вирусные, бактериальные респираторные инфекции, иммунитет и антибиотикотерапия: что общего? Взгляд и рекомендации клинического иммунолога и инфекциониста. *Consilium Medicum*. 2015;17(11):35-41 [Vikulov GK. Viral, bacterial respiratory infections, immunity and antibiotic therapy – what is common? View and recommendation of clinical immunologist and infectologist. *Consilium Medicum*. 2015;17(11):35-41 (in Russian)].
10. Савенкова М.С. Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции у детей. Аспекты противовирусной терапии. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*. 2016;3:73-7 [Savenkova MS. Influenza and other acute respiratory viral infections in children. Aspects of antiviral therapy. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)*. 2016;3:73-7 (in Russian)].
11. Булгакова В.А. Иммуномодуляторы для профилактики и лечения острых респираторных инфекций: эффективность азоксимера бромида. *Терапевтический архив*. 2014;86(12):92-7 [Bulgakova VA. Immunomodulators for the prevention and treatment of acute respiratory infections: Efficacy of azoximer bromide. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(12):92-7 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh2014861292-97
12. Татаурщикова Н.С. Персонализированная иммунотерапия острых респираторных инфекций: в фокусе бактериальные лизаты. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2019;2:68-72 [Tataurshchikova NS. Personalized immunotherapy of acute respiratory infection: bacterial lysates in focus. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019;2:68-72 (in Russian)]. DOI:10.26442/26586630.2019.2.190495
13. Харит С.М., Галустян А.Н. Азоксимера бромид – безопасный и эффективный препарат при лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей: обзор результатов двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований II и III фазы. *Consilium Medicum*. 2017;(2):55-61 [Kharit SM, Galustyan AN. Azoximer bromide is a safe and effective preparation for the treatment of acute respiratory infections of the upper respiratory tract in children: an overview of the results of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials of Phase II and III. *Consilium Medicum*. 2017;(2):55-61 (in Russian)].
14. Пинегин Б.В., Дагиль Ю.А., Воробьева Н.В., Пашенков М.В. Влияние азоксимера бромида на формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек. *РМЖ*. 2019;27(1-2):42-6 [Pinegin BV, Dagil YuA, Vorobieva NV, Pashchenkov MV. Azoximer bromide effect on the neutrophil extracellular traps formation. *RMZh*. 2019;27(1-2):42-6 (in Russian)].
15. Hidalgo A, Libby P, Soehnlein O, et al. Neutrophil extracellular traps: from physiology to pathology. *Cardiovasc Res*. 2022;118(13):2737-53. DOI:10.1093/cvr/cvab329
16. Воробьева Н.В., Пинегин Б.В. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: механизмы образования, роль в норме и при патологии (обзор). *Биохимия*. 2014;79(12):1580-91 [Vorob'eva NV, Pinegin BV. Neutrophil extracellular traps: mechanisms of formation and their role in health and disease. *Biokhimiya*. 2014;79(12):1580-91 (in Russian)].
17. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%d0%9f%d0%be%d0%bb%d0%b8%d0%ba%d1%81%d0%b8%d0%b4%d0%be%d0%bd%d0%b8%d0%b9&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1>. Ссылка активна на 16.10.2023 [Ministry of Health of the Russian Federation. State register of medicines. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%d0%9f%d0%be%d0%bb%d0%b8%d0%be%d0%ba%d1%81%d0%b8%d0%b4%d0%be%d0%bd%d0%b8%d0%b9&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1>].

- type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1. Accessed: 16.10.2023 (in Russian)].
18. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кузьменко Л.В., и др. Опыт применения иммуномодулятора Полиоксидоний для лечения ОРВИ у детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;12-20 [Kharlamova FS, Uchaikin VF, Kuzmenko LV, et al. Immunomodulatory agent Polyoxidonium for treatment of acute respiratory infections in children. *Ehffektivnaya farmakoterapiya*. 2013;12-20 (in Russian)].
 19. Гаращенко Т.И., Карнеева О.В., Тарасова Г.Д., и др. Влияние местного применения Полиоксидония на симптомы и характер течения острой респираторной вирусной инфекции у детей: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. *Consilium Medicum*. 2020;22(3):80-6 [Garashchenko TI, Karneeva OV, Tarasova GD, et al. Influence of local application of Polyoxidonium on symptoms and course of acute respiratory viral infection in children: results of multicenter double-blind placebo controlled study. *Consilium Medicum*. 2020;22(3):80-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.3.200091
 20. Зырянов С.К., Бутранова О.И., Ершов А.В., Манасова З.Ш. Эффективность азоксимера бромид в терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией среднетяжелого и тяжелого течения. *Медицинский совет*. 2021;(18):106-17 [Zyryanov SK, Butranova OI, Ershov AV, Manasova ZSH. Efficacy of azoximer bromide in the treatment of hospitalized patients with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Meditsinskii sovet*. 2021;(18):106-17 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-18-106-117
 21. Кажарова С.В., Коровкина Е.С., Костинов М.П. Исследование клинико-иммунологических эффектов иммуномодуляторов в комплексном лечении больных с внебольничной пневмонией. *Медицинская иммунология*. 2017;19(S):273 [Kazharova SV, Korovkina ES, Kostinov MP. Research of clinical and immunological effects of immunomodulators in complex treatment of patients with out-patient pneumonia. *Meditsinskaya immunologiya*. 2017;19(S):273 (in Russian)].
 22. Маланичева Т.Г., Агафонова Е.В. Эффективность иммуномодулирующей терапии внебольничной пневмонии у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2018;17(4):38-42 [Malanicheva TG, Agafonova EV. The Effectiveness of Immunomodulatory Therapy of Community-acquired Pneumonia in Frequently ill Children. *Detskie infektsii*. 2018;17(4):38-42 (in Russian)]. DOI:10.22627/2072-8107-2018-17-4-38-42
 23. Маланичева Т.Г., Агафонова Е.В., Можгина С.С. Эффективность противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии внебольничной пневмонии у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(5):147-51 [Malanicheva TG, Agafonova EV, Mozhgina SS. Efficiency of Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Therapy of Community-Acquired Pneumonia in Children with Recurrent Respiratory Diseases. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018;63(5):147-51 (in Russian)]. DOI:10.21508/1027-4065-2018-63-5-147-151
 24. Попова О.П., Бляхер М.С., Федорова И.М., и др. Клинико-иммунологическая эффективность применения азоксимера бромид при коклюше у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022;67(1):132-8 [Popova OP, Blyakher MS, Fedorova IM, et al. Clinical and immunological efficacy of azoximer bromide in whooping cough in children. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2022;67(1):132-8 (in Russian)]. DOI:10.21508/1027-40652022-67-1-132-138
 25. Кудзоева И.А. Иммуномодуляторы в комплексной терапии больных хроническим тонзиллитом бактериально-грибковой этиологии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017;1:39-41 [Kudzoeva IA. Immunomodulators in complex therapy of chronic tonsillitis caused by mixed bacterial and fungal microflora. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2017;1:39-41 (in Russian)].
 26. Зырянов С.К., Бутанова О.И. Эффективность включения азоксимера бромид в схемы ведения пациентов с тяжелым течением COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии. *Терапия*. 2022;5:7-17 [Zyryanov SK, Butanova OI. Effectiveness of including azoximer bromide in the standard management of ICU patients with severe COVID-19. *Terapiya*. 2022;5:7-17 (in Russian)]. DOI:10.21508/1027-40652022-67-1-132-138
 27. Омарова Х.Г., Плоскирева А.А., Агаркова И.А., Горелов А.В. Опыт применения азоксимера бромид для профилактики острых респираторных заболеваний и COVID-19 у взрослых из группы повышенного риска инфицирования (медицинских работников «красной зоны»): метаанализ контролируемых клинических исследований. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6:1-8 [Omarova KhG, Ploskireva AA, Agarkova IA, Gorelov AV. Experience with the use of Azoximer bromide for the prevention of acute respiratory infections and COVID-19 in adults from the group with a higher risk of contracting the infection ("red zone" healthcare workers): meta-analysis of controlled clinical trials. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2022;6:1-8 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2022-6-11-635-642
 28. Вавилова В.П., Вавилов А.М., Перевощикова Н.К., и др. Опыт профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у медицинских работников. *Терапия*. 2020;(6) [Vavilova VP, Vavilov AM, Perevoshchikova NK, et al. Experience of preventing new coronavirus infection (COVID-19) among healthcare workers. *Terapiya*. 2020;(6) (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2020.6.93-102
 29. Касьяненко К.В., Мальцев О.В., Козлов К.В., и др. Оценка профилактической эффективности и безопасности азоксимера бромид у медицинских работников, находящихся в контакте с пациентами, госпитализированными по поводу COVID-19. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2022;21(1):67-73 [Kasyanenko KV, Maltsev OV, Kozlov KV, et al. Evaluation of the Preventive Efficacy and Safety of Azoximer Bromide in Healthcare Workers in Contact with Patients Hospitalized for COVID-19. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2022;21(1):67-73 (in Russian)]. DOI:10.31631/2073-3046-2022-21-1-67-73
 30. Караулов А.В., Горелов А.В. Применение азоксимера бромид в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей: мета-анализ контролируемых клинических исследований. *Журнал инфектологии*. 2019;11(4):31-41 [Karaulov AV, Gorelov AV. Use of azoximer bromide for treatment of children's inflammatory infections of respiratory system: a meta-analysis of controlled clinical studies. *Zhurnal infekologii*. 2019;11(4):31-41 (in Russian)]. DOI:10.22625/2072-6732-2019-11-4-31-41
 31. Хайтов Р.М. Иммуномодуляторы: мифы и реальность. *Иммунология*. 2020;41(2):101-6 [Khaitov RM. Immunomodulators: myths and reality. *Immunologiya*. 2020;41(2):101-6 (in Russian)]. DOI:10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-106
 32. Вавилова В.П., Вавилов А.М., Черкаева А.Х. Возможности современной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*. 2015;3:62-7 [Vavilova VP, Vavilov AM, Cherkaeva AKH. Possibilities of modern treatment of acute respiratory viral infections in children. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)*. 2015;3:62-7 (in Russian)].
 33. Pruzinec P, Chirun N, Sveikata A. Профиль безопасности Полиоксидония в повседневной практике: результаты пострегистрационного исследования в Словакии. *Immunotherapy*. 2018;(10):131-7 [Pruzinec P, Chirun N, Sveikata A. Safety profile of Polyoxidonium in everyday practice: results of post-registration research in Slovakia. *Immunotherapy*. 2018;(10):131-7 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.10.2023



OMNIDOCTOR.RU

Влияние этиопатогенетической терапии COVID-19 на тяжесть течения заболевания: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования

В.В. Никифоров^{1,2}, В.А. Петров^{3,4}, А.А. Стремоухов⁴, М.Г. Авдеева⁵, Ю.Г. Шварц⁶, И.Э. Кравченко⁷, И.В. Николаева⁷, С.Е. Ушакова^{8,9}, О.Н. Белоусова¹⁰, Н.А. Еремина¹¹, С.В. Теплых¹², Е.В. Мельникова¹³, Н.Э. Костина¹⁴

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

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Москва, Россия;

³Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет „МИФИ“», Обнинск, Россия;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

⁸ОБУЗ «Ивановская клиническая больница им. Куваевых», Иваново, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;

¹⁰ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, Белгород, Россия;

¹¹ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" города Нижний Новгород», Нижний Новгород, Россия;

¹²ООО «Профессорская клиника», Пермь, Россия;

¹³ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики», Ярославль, Россия;

¹⁴БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия

Аннотация

Цель. Поиск средств этиопатогенетического действия для предотвращения развития тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 остается актуальным. С целью оценки эффективности и безопасности биологического препарата на основе антител (Рафамин) проведено плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование.

Материалы и методы. Включены 785 амбулаторных пациентов 18–75 лет с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 легкого течения в первые 24 ч от начала заболевания. Из них 771 пациент рандомизирован в группу препарата Рафамин ($n=382$) и группу Плацебо ($n=389$). Продолжительность лечения составила 5 сут. Оценивали частоту перехода течения COVID-19 в более тяжелую степень к 28-му дню, время до стойкого клинического выздоровления, частоту госпитализации, число и характер нежелательных явлений, показатели жизненно важных функций и лабораторные показатели.

Результаты. Число случаев перехода течения заболевания в более тяжелую степень у пациентов группы Рафамин составило 59 (15,5%) [52 (14,6%)], группы Плацебо – 89 (22,9%) [85 (23,7%)], по данным ИТТ- и [PP]-анализа соответственно. Отношение шансов между группами Рафамин и Плацебо 0,6157 [0,5494], 95% доверительный интервал 0,4276–0,8866 [0,3750–0,8048], что означало снижение шанса перехода в более тяжелую степень на 38,4 [45,1%], или в 1,48 [1,62] раза; $p=0,0088$ [$p=0,0019$]. Среднее время до стойкого выздоровления в группе Рафамин – $4,5 \pm 2,4$ [4,6 $\pm$ 2,4] сут, в группе Плацебо – $5,8 \pm 4,7$ [6,0 $\pm$ 4,8] сут; $p=0,0025$ [$p=0,0036$]. Не зарегистрировано ни одного нежелательного явления с определенной связью с препаратом Рафамин.

Заключение. Рафамин снижает риски ухудшения течения COVID-19 и значительно сокращает продолжительность клинических симптомов заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, снижение риска тяжести COVID-19, Рафамин, этиопатогенетическая терапия COVID-19

Для цитирования: Никифоров В.В., Петров В.А., Стремоухов А.А., Авдеева М.Г., Шварц Ю.Г., Кравченко И.Э., Николаева И.В., Ушакова С.Е., Белоусова О.Н., Еремина Н.А., Теплых С.В., Мельникова Е.В., Костина Н.Э. Влияние этиопатогенетической терапии COVID-19 на тяжесть течения заболевания: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования. Терапевтический архив. 2023;95(11):958–964. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202479

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Петров Владимир Александрович** – д-р мед. наук, зав. каф. инфекционных болезней, общественного здоровья и здравоохранения ОИАЭ – филиала НИЯУ МИФИ. E-mail: vapetrov1959@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8580-933X

✉ **Vladimir A. Petrov.** E-mail: vapetrov1959@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8580-933X

Никифоров Владимир Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКИ. ORCID: 0000-0002-2205-9674

Vladimir V. Nikiforov. ORCID: 0000-0002-2205-9674

Стремоухов Анатолий Анатольевич – д-р мед. наук, проф., дир. Института методологии профессионального развития, зав. каф. общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-4393-3543

Anatoly A. Stremoukhov. ORCID: 0000-0002-4393-3543

The effect of etiopathogenetic therapy of COVID-19 on the severity of the disease: results of a multicenter double-blind placebo-controlled randomized trial. Case report

Vladimir V. Nikiforov^{1,2}, Vladimir A. Petrov³, Anatoly A. Stremoukhov⁴, Marina G. Avdeeva⁵, Yury G. Shvarts⁶, Irina E. Kravchenko⁷, Irina V. Nikolaeva⁷, Svetlana E. Ushakova^{8,9}, Oksana N. Belousova¹⁰, Natalia A. Eremina¹¹, Svetlana V. Teplykh¹², Ekaterina V. Mel'nikova¹³, Natalia E. Kostina¹⁴

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

²Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia;

³Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – branch of National Research Nuclear University „MEPhI“, Obninsk, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁵Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

⁶Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

⁷Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

⁸Kuvaevs Ivanovo Clinical Hospital, Ivanovo, Russia;

⁹Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia;

¹⁰Belgorod State University, Belgorod, Russia;

¹¹Clinical Hospital „RZhD Medicina“, Nizhnii Novgorod, Russia;

¹²„Professor Clinic“ LLC, Perm, Russia;

¹³„Medical Center for Diagnostics and Prevention“ LLC, Iaroslavl, Russia;

¹⁴Voronezh Regional Clinic Hospital №1, Voronezh, Russia

Abstract

Aim. The search for etiopathogenetic agents to prevent the development of severe and extremely severe COVID-19 remains relevant. A placebo-controlled randomized clinical trial was conducted to evaluate the efficacy and safety of the antibody-based biological drug (Raphamin).

Materials and methods. 785 outpatients 18–75 y.o. with laboratory confirmed mild COVID-19 were included within 24 hours from the disease onset. 771 patients were randomized to the group Raphamin ($n=382$) and the Placebo group ($n=389$). The study drug/placebo was prescribed for 5 days. The rate of progression to a more severe degree of COVID-19 by day 28 as well as the time to sustained clinical recovery and the frequency of hospitalization were evaluated. Safety was assessed taking into account adverse events, vital signs and laboratory parameters.

Results. The number of cases of progression to a more severe degree of COVID-19 in participants receiving Raphamin was 59 (15.5%) [52 (14.6%)] versus placebo – 89 (22.9%) [85 (23.7%)], ITT and [PP] analysis data are presented. The odds ratio between groups was OR 0.6157 [OR 0.5494], 95% confidence interval 0.4276–0.8866 [0.3750–0.8048], which meant a reduction in the chance of progression to a more severe degree by 38.4% [45.1%] or 1.48 [1.62] times; $p=0.0088$ [$p=0.0019$]. The time to sustained recovery in the Raphamin group was 4.5 ± 2.4 [4.6 ± 2.4] days, versus placebo – 5.8 ± 4.7 [6.0 ± 4.8] days; $p=0.0025$ [$p=0.0036$]. No adverse events with a certain relationship were registered.

Conclusion. Raphamin reduces the risk of progression to a more severe degree of the COVID-19 and significantly shortens the duration of clinical symptoms.

Keywords: COVID-19, reducing severe COVID-19, Raphamin, etiopathogenetic therapy COVID-19

For citation: Nikiforov VV, Petrov VA, Stremoukhov AA, Avdeeva MG, Shvarts YuG, Kravchenko IE, Nikolaeva IV, Ushakova SE, Belousova ON, Eremina NA, Teplykh SV, Mel'nikova EV, Kostina NE. The effect of etiopathogenetic therapy of COVID-19 on the severity of the disease: results of a multicenter double-blind placebo-controlled randomized trial. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(11):958–964. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202479

Введение

Пандемия новой короновиральной инфекции охватила практически все государства мира, и в первую очередь страны с развитой экономикой и инфраструктурой. Россия, наряду с Индией и Бразилией, имеет высокие показатели летальности, связанные с COVID-19 [1]. Начиная с 2021 г. отмечают ослабление патогенных свойств вируса SARS-CoV-2, вызванное мутационными процессами, что сопровождается снижением

удельного веса тяжелых случаев инфекции. Однако упреждающее лечение с целью предотвращения развития тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 сохраняет свою актуальность и остается ведущим принципом терапии [2].

Для этиопатогенетической терапии COVID-19 могут применять средства, действие которых направлено на элиминацию инфекционного агента за счет активации врожденного и адаптивного иммунного ответа хозяина.

Информация об авторах / Information about the authors

Авдеева Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КубГМУ. ORCID: 0000-0002-4979-8768

Marina G. Avdeeva. ORCID: 0000-0002-4979-8768

Швари 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

Yury G. Shvarts. 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

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

Николаева Ирина Венедиктовна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0003-0104-5895

Irina V. Nikolaeva. ORCID: 0000-0003-0104-5895

Ушакова Светлана Евгеньевна – д-р мед. наук, доц., врач-терапевт ОБУЗ «ИКБ им. Куваевых», зав. каф. поликлинической терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ИвГМА. ORCID:0000-0002-8903-0948

Svetlana E. Ushakova. ORCID: 0000-0002-8903-0948

При этом белки главного комплекса гистосовместимости (МНС – major histocompatibility complex), задействованные в процессах экспрессии и презентации инфекционных антигенов, представляются уникальными и многообещающими мишенями терапии [3]. Одним из препаратов, обладающих противовирусной активностью за счет модулирующего влияния на биологически активные молекулы-мишени, участвующие в противоинфекционном иммунном ответе, является Рафамин¹ – биологический препарат, полученный на основе градуальной технологии с применением аффинно очищенных антител к β2-микроглобулину МНС класса I, β1-домену МНС класса II, интерферону γ и CD4 [4].

В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) препарата Рафамин у взрослых с острыми респираторными вирусными инфекциями лечение приводило к значимому сокращению длительности заболевания по сравнению с плацебо в среднем на 1 сут, более легкому течению заболевания и сокращению частоты развития вторичных бактериальных осложнений [5]. При экспериментальном заражении вирусом SARS-CoV-2 показано положительное влияние препарата Рафамин на восстановление основных гематологических показателей иммунного статуса животных и снижение концентрации С-реактивного белка, что, вероятно, обусловлено подавлением репликации вируса и нивелированием воспалительного процесса в организме инфицированных животных [6].

С целью оценки эффективности препарата для предотвращения перехода COVID-19 в более тяжелую степень течения проведено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ в параллельных группах, фаза III, которое проходило с апреля 2022 по май 2023 г. (разрешение Минздрава России №192 от 23 марта 2022 г.). РКИ получило одобрение экспертного совета по этике при Минздраве России и независимых этических комитетов для каждого исследовательского центра, проведено в соответствии с российскими и международными требованиями,

под контролем независимого комитета по мониторингу данных и безопасности пациентов.

Материалы и методы

Критерии соответствия

В исследование включили амбулаторных пациентов мужского и женского пола 18–75 лет с диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19 легкого течения (аксиллярная температура не менее 37,5°C и не более 38,0°C, симптомы поражения верхних дыхательных путей, SpO₂ ≥ 95%, отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения), положительным экспресс-тестом на COVID-19, в первые 24 ч от начала заболевания, подписавших информационный листок и форму информированного согласия на участие в исследовании, согласившихся использовать надежный метод контрацепции в ходе исследования.

Выраженность симптомов, связанных с COVID-19, отмечалась в электронном дневнике пациента (ЭДП) 1 раз в день. Использовали шкалу «Оценка 14 симптомов, связанных с COVID-19» в баллах от 0 до 3, где оценивались заложенность носа/выделения из носа, боль в горле, одышка, кашель, слабость/утомляемость, мышечная боль, головная боль, озноб, ощущение жара/лихорадки, тошнота, рвота и диарея, обоняние, чувство вкуса [7].

Не включили пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19², получивших любую вакцинацию в течение 4 нед до включения в исследование, с подозрением на пневмонию, бактериальную инфекцию, с иммунодефицитом, онкологическими заболеваниями, обострением хронических заболеваний, синдромом мальабсорбции, лактазной, дисахаридазной недостаточностью, галактоземией, нуждавшихся в назначении препаратов, запрещенных к применению в рамках данного исследования, беременных и кормящих женщин.

В случаях непрохождения процедур скрининга, отрицательного результата полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2, отклонения от графика визитов более чем на

Информация об авторах / Information about the authors

Белоусова Оксана Николаевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. госпитальной терапии, глав. врач поликлиники НИУ БелГУ. ORCID: 0000-0001-6862-0829

Еремина Наталья Александровна – канд. мед. наук, клин. фармаколог ЧУЗ «КБ „РЖД-Медицина“» г. Нижний Новгород. ORCID: 0000-0002-6395-1730

Теплых Светлана Валерьевна – канд. мед. наук, ген. дир. ООО «Профессорская клиника». ORCID: 0000-0003-1997-7279

Мельникова Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, зам. ген. дир. по научной работе, врач-терапевт ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики». ORCID: 0000-0003-3352-5949

Костина Наталья Эдуардовна – канд. мед. наук, зав. пульмонологическим отд.-нием БУЗ ВО «ВОКБ №1». ORCID: 0000-0002-5128-5005

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

Natalia A. Eremina. ORCID: 0000-0002-6395-1730

Svetlana V. Teplykh. ORCID: 0000-0003-1997-7279

Ekaterina V. Mel'nikova. ORCID: 0000-0003-3352-5949

Natalia E. Kostina. ORCID: 0000-0002-5128-5005

¹Препарат Рафамин — коммерческий препарат, который производит ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ». Патенты на технологию, которая использована для приготовления препарата Рафамин, принадлежат основателю ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ».

²Тяжесть течения COVID-19 оценивали в соответствии с критериями актуальной версии Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России. Среднетяжелое течение: температура тела выше 38,0°C, частота дыхательных движений больше 22 в минуту, одышка при физических нагрузках, изменения при компьютерной томографии (рентгенографии), типичные для вирусного поражения, SpO₂ < 95%, С-реактивный белок сыворотки крови выше 10 мг/л. Тяжелое течение: частота дыхательных движений больше 30 в минуту, SpO₂ ≤ 93%, PaO₂/FiO₂ ≤ 300 мм рт. ст., снижение уровня сознания, агитация, нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление ниже 60 мм рт. ст., диурез меньше 20 мл/ч), изменения в легких при компьютерной томографии (рентгенографии), типичные для вирусного поражения, лактат артериальной крови выше 2 ммоль/л, qSOFA больше 2 баллов.

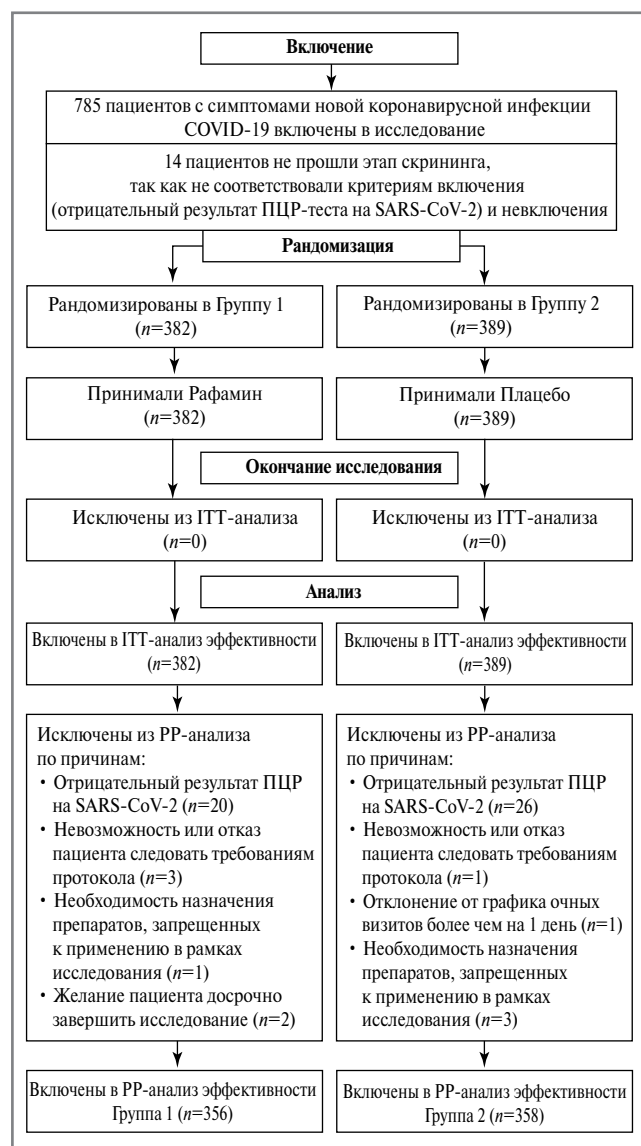


Рис. 1. Движение пациентов в ходе исследования.

Fig. 1. Movement of patients during the study.

1 день, возникновения нежелательного явления (НЯ), требующего отмены препарата, желания пациента досрочно завершить исследование по любой причине участник исключался из клинической или аналитической части исследования.

После скрининга провели рандомизацию с помощью интерактивной голосовой системы в группу Рафамин (Группа 1) или группу Плацебо (Группа 2). Участник получал возможность заполнять ЭДП и начинал прием исследуемой терапии. В ЭДП ежедневно отмечали симптомы заболевания, аксиллярную температуру (утром и вечером), прием жаропонижающего препарата, любое ухудшение состояния. Рафамин и плацебо не отличались по внешнему виду и органолептическим свойствам. В 1-й день лечения принимали 8 таблеток, на 2–5-й день лечения – по 1 таблетке 3 раза в день [4]. Продолжительность лечения составила 5 дней, наблюдения – 28 ± 1 дней. В исследовании применяли слепой метод в отношении участников, медицинского персонала и исследователей, назначивших лечение и оценивавших клинические исходы.

Пациенты получали симптоматическую терапию COVID-19 и терапию сопутствующих заболеваний и состоя-

ний за исключением препаратов, отнесенных к запрещенным в рамках исследования: противовирусные, противомикробные препараты системного действия, иммуностимуляторы, препараты упреждающей противовоспалительной терапии COVID-19, гомеопатические препараты для лечения острых респираторных заболеваний, глюкокортикостероиды для системного применения, иммунодепрессанты, противоопухолевые препараты, в том числе гормональные, иммунные сыворотки и иммуноглобулины, вакцины.

В ходе исследования сделано 6 визитов на 1, 3, 6, 10, 21 и 28-й день (визиты 1, 2, 3, 4, 5 и 6). На очных визитах (1, 3 и 4-м) провели объективный осмотр, регистрацию симптомов заболевания и сопутствующей терапии, контроль заполнения ЭДП, забор назофарингеальных мазков для ПЦР-исследования на антиген вируса SARS-CoV-2, а также лабораторные исследования (общий и клинический анализы крови и мочи на 1 и 3-м визитах). Во время телефонных визитов (2, 5 и 6-м) опросили пациентов об их состоянии и возможных осложнениях. Внеплановый визит проводили в случае ухудшения состояния пациента с целью оценки безопасности и коррекции терапии.

Конечные точки исследования

Первичная конечная точка: частота перехода течения COVID-19 в более тяжелую степень² к 28-му дню наблюдения.

Вторичные конечные точки: время до стойкого клинического выздоровления от новой коронавирусной инфекции COVID-19, а также доля госпитализированных пациентов в течение 28 дней наблюдения.

Дополнительные конечные точки: время до перехода течения COVID-19 в более тяжелую степень в течение 28 дней наблюдения, а также доля пациентов с отрицательным результатом ПЦР-теста на SARS-CoV-2 на 6 и 10-й день наблюдения.

Клиническое выздоровление определялось как достижение стойкого улучшения клинических симптомов при отсутствии одышки / затрудненного дыхания и рвоты, выраженности проявлений насморка / заложенности носа, боли в горле, слабости/утомляемости, мышечной боли / боли в теле, головной боли, озноба, ощущения жара/лихорадки, тошноты, диареи не более 1 балла, а кашля – не более 2 баллов.

Оценку безопасности исследуемой терапии давали с учетом наличия и характера НЯ, их интенсивности, связи с приемом препарата, исхода, динамики показателей жизненно важных функций и отклонений лабораторных показателей.

Для статистического анализа использовали пакет SAS 9.4.4. Применяли параметрические методы (t -критерий Стьюдента с проверкой моделей на применимость и поправкой на множественность), непараметрические методы (критерий Вилкоксона, точный критерий Фишера, критерий Кокрана–Мантеля–Хензеля), а также процедуру PROC FREQ (SAS 9.4.4) для оценки отношения шансов, относительного риска и 95% доверительных интервалов. Размер выборки определялся с учетом мощности двусторонних статистических критериев 80%, вероятности ошибки первого рода менее 5%. Пропущенные данные игнорировали с указанием количества полных наблюдений.

В исследование включили 785 пациентов, из которых 771 участник рандомизирован (14 пациентов не прошли скрининг) в Группу 1 (Рафамин, $n=382$) и Группу 2 (Плацебо, $n=389$); **рис. 1**. Данные всех рандомизированных пациентов вошли в ИТТ-анализ эффективности. Данные 714 пациентов, получивших полный курс лечения и завершивших участие в исследовании с соблюдением всех процедур протокола, вошли в РР-анализ эффективности [данные РР-анализа представлены в квадратных скобках].

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов
Table 1. Patient demographics

ITT-анализ	Группа 1 n=382	Группа 2 n=389	Всего n=771	Статистика
<i>Возраст, лет</i>				
Mean±SD	43,3±15,3	43,4±14,3	43,4±14,8	Z=0,22
Медиана	41	42	42	p=0,82
Минимум	18	18	18	
Максимум	75	74	75	
Q1–Q3	31–57	32–54	32–55	
<i>Пол, абс. (%)</i>				
Мужчины	149 (39,0)	140 (36,0)	289 (37,8)	p=0,41
Женщины	233 (61,0)	249 (64,0)	482 (62,5)	
PP-анализ	n=356	n=358	n=714	Статистика
<i>Возраст, лет</i>				
Mean±SD	43,5±15,4	43,3±14,3	43,4±14,9	Z=0,03
Медиана	41	42	42	p=0,98
Минимум	18	18	18	
Максимум	75	74	75	
Q1–Q3	31–57	33–54	32–55	
<i>Пол, абс. (%)</i>				
Мужчины	138 (38,8)	129 (36,0)	267 (37,4)	p=0,49
Женщины	218 (61,2)	229 (64,0)	447 (62,6)	

Примечание. Mean±SD – среднее значение и его стандартное отклонение, Q1–Q3 – 1–3-й квартили.

Пациенты обеих групп не различались по полу и возрасту (демографические данные участников представлены в табл. 1).

Большинство участников имели 1–5 сопутствующих заболеваний, не выявлено статистически значимых различий между группами по числу заболеваний и долям пациентов, получавших сопутствующую терапию. Чаще всего встречались нарушения со стороны сосудов, включая артериальную гипертензию (22,8 [23,3%] и 22,6 [23,5%] в Группе 1 и Группе 2 соответственно), болезни желудочно-кишечного тракта (13,4 [13,5%] и 11,1 [10,9%]), нарушения метаболизма и питания (10,5 [10,7%] и 8,7 [8,7%]), болезни мышечной, скелетной и соединительной ткани (9,7 [9,3%] и 12,6 [13,4%]), нарушения со стороны дыхательной системы (8,4 [8,1%] и 7,2 [6,1%]). Препараты сопутствующей терапии получали 56,5 [57,6%] пациентов Группы 1 и 55,8 [57,0%] пациентов Группы 2, в том числе средства для лечения артериальной гипертензии, антитромботические, гиполипидемические, противовоспалительные, противокашлевые, антигистаминные средства, препараты для лечения сахарного диабета, анальгетики и антипиретики, препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей и др.

Оценка эффективности терапии по первичному критерию

Число случаев перехода течения заболевания в более тяжелую степень для Группы 1 составило 59 (15,5%) [52 (14,6%)] из 382 [356] пациентов, для Группы 2 – 89 (22,9%) [85 (23,7%)] из 389 [358] пациентов (рис. 2). Отношение шансов между Группами 1 и 2 составило 0,6157 [0,5494], 95%

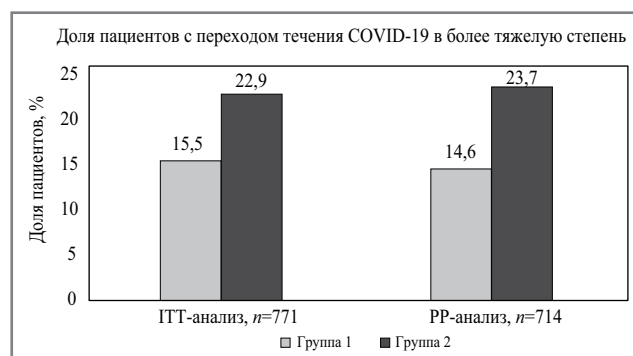


Рис. 2. Результаты по первичному критерию эффективности.

Fig. 2. Results for the primary efficiency criterion.

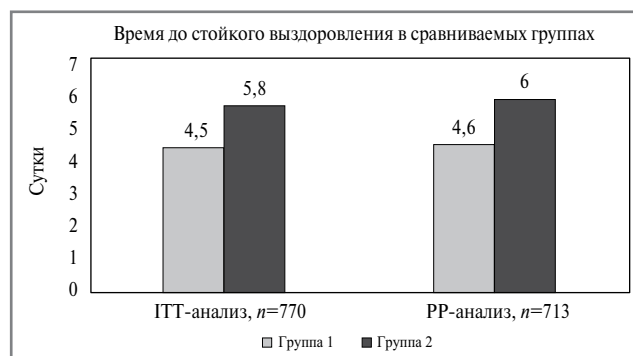


Рис. 3. Результаты по вторичному критерию эффективности.

Fig. 3. Results for the secondary performance criterion.

доверительный интервал 0,4276–0,8866 [0,3750–0,8048], что означает снижение риска перехода течения COVID-19 в более тяжелую степень при лечении препаратом Рафамин на 38,4 (45,1%), или в 1,48 (1,62) раза, по сравнению с плацебо-терапией; $p=0,0088$ [$p=0,0019$].

Оценка вторичных критериев эффективности

В Группе 1 среднее значение времени до стойкого клинического выздоровления составило $4,5 \pm 2,4$ [$4,6 \pm 2,4$] сут, что достоверно меньше по сравнению с Группой 2 – $5,8 \pm 4,7$ [$6,0 \pm 4,8$] сут; $p=0,0025$ [$p=0,0036$]. Разница в сроках выздоровления пациентов между группами $1,36 \pm 3,74$ [$1,43 \pm 3,81$] сут в пользу исследуемого препарата (ИП) ($p=0,0025$ [$p=0,0036$] с учетом ошибки первого рода в размере 0,005); рис. 3.

Время до перехода течения COVID-19 в более тяжелую степень между сравниваемыми группами не различалось. Практически у всех обследованных пациентов к 10-му дню исследования результат ПЦР-теста на SARS-CoV-2 был отрицательным (93,0 и 94,7% пациентов в Группе 1 и Группе 2 соответственно без статистически значимых различий между группами).

Оценка безопасности терапии

В ходе исследования не зарегистрировано ни одного НЯ, имевшего определенную связь с ИП. Совместное применение ИП с лекарственными средствами различных классов не приводило к развитию реакций негативного взаимодействия и хорошо переносилось пациентами.

Всего зарегистрировали 41 НЯ у 29 (7,6%) пациентов Группы 1 и 61 НЯ у 46 (11,8%) пациентов Группы 2 ($p=0,052$),

а именно изменения лабораторных и инструментальных данных ($n=9$ против $n=15$; $p=0,30$ в Группе 1 и 2 соответственно), нарушения со стороны крови в виде анемии, лейкопении, лейкоцитоза, нейтропении, что можно отнести к изменениям лабораторных данных на фоне течения основного заболевания ($n=4$ против $n=1$; $p=0,21$), желудочно-кишечные нарушения ($n=7$ против $n=8$; $p=1,00$). Другие НЯ были единичными. В Группе 1 зарегистрировали два серьезных НЯ у одного пациента, не связанных с приемом ИП, в виде ухудшения течения персистирующей формы фибрилляции предсердий и закрытого перелома малоберцовой кости с последующей госпитализацией и исходом в виде неполного разрешения. В Группе 1 большинство НЯ были легкой степени, без определенной связи с ИП. Отмечено отсутствие отрицательного влияния на показатели жизненно важных функций пациентов на протяжении лечения и наблюдения.

Обсуждение

Результаты плацебо-контролируемого РКИ свидетельствуют о значимой клинической эффективности ИП при лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с легким течением заболевания. У участников, получавших препарат Рафамин, удалось добиться снижения риска перехода течения COVID-19 в более тяжелую степень на 38,4%, или в 1,5 раза, для выборки ИТТ и на 45,1%, или в 1,6 раза, для выборки РР по сравнению с плацебо-терапией; $p=0,0088$ [$p=0,0019$]. Следует отметить, что в данном случае значения РР-анализа более приемлемы для интерпретации результата, поскольку в эту выборку не попали ПЦР-негативные пациенты.

Преимущество ИП над плацебо по доли пациентов, достигших конечной точки (переход течения COVID-19 в более тяжелую степень), составило 7,4 [9,1%] (при значениях 22,9 [23,7%] в Группе 2 и 15,5 [14,6%] в Группе 1; $p=0,0088$ [$p=0,0019$]), что соотносится с результатами ранее проведенных исследований, в которых оценивалась эффективность препаратов прямого противовирусного действия и препаратов на основе моноклональных антител при COVID-19. Показано, что применение молнупиравира достоверно снижало долю госпитализированных пациентов с 9,7 до 6,8%, а также риск госпитализаций и смерти на 30–50% по сравнению с плацебо [8, 9]. Препарат нирматрелвир + ритонавир значимо снижал частоту госпитализаций с 6,3 до 0,8% случаев, а риск смерти – с 1,1 до 0% по сравнению с плацебо [8]. Сотровимаб позволил сократить прогрессирование COVID-19 и потребность в кислородотерапии с 7 до менее 1%; $p=0,002$ [10], а регданвимаб – с 11,1 до 3,1%; $p<0,001$ по сравнению с плацебо в обоих случаях [11].

Рафамин оказывал существенное влияние на сроки выздоровления, сокращая показатель «время до стойкого выздоровления» на 1,4 сут (с $5,8\pm 4,7$ [$6,0\pm 4,8$] сут в Группе 2 до $4,5\pm 2,4$ [$4,6\pm 2,4$] сут в Группе 1; $p=0,0025$ [$p=0,0036$]), что соответствует эффектам, полученным при изучении других противовирусных и иммуномодулирующих средств в лечении COVID-19. Например, применение препарата имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты у пациентов с COVID-19 легкого течения сокращало время до клинического выздоровления на 47,8 ч по сравнению с плацебо [12]. На фоне применения фавипиравира медиана времени до клинического излечения составила 3 дня против 5 дней; $p=0,030$ (по сравнению с контрольной группой стандартной терапии) [13]. Имеются данные, что применение интерферон-содержащих препаратов сокращает длительность основных клинических симптомов COVID-19 на 1,5–4 сут [14].

В ходе исследования ни один из участников не был госпитализирован в связи с ухудшением течения COVID-19, что, возможно, обусловлено особенностями патогенных свойств вируса SARS-CoV-2, циркулировавшего в России во время проведения исследования, а также ограничением дизайна исследования, предусматривавшего включение пациентов только с легкой формой заболевания.

Отсутствие разницы между группами по доли пациентов с отрицательным результатом ПЦР-диагностики можно объяснить поздними сроками повторного забора материала (на 6 и 10-й день исследования) при средней продолжительности клинических симптомов заболевания в пределах 6 сут и должно учитываться при планировании дальнейших клинических исследований. Не проводили изучение вирусной нагрузки, что можно отнести к ограничениям исследования.

Заключение

Двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ продемонстрировало клиническую эффективность и безопасность ИП в лечении амбулаторных пациентов с легкой формой COVID-19. Лечение Рафамином снижало риск ухудшения течения COVID-19 в 1,6 раза и сокращало продолжительность клинических симптомов заболевания на 1,4 сут. Благоприятный профиль безопасности и переносимости ИП обуславливает возможность его широкого применения, включая пациентов с коморбидной патологией.

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. В.В. Никифоров, В.А. Петров, А.А. Стрелмоухов – концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание текста; М.Г. Авдеева, Ю.Г. Шварц, И.Э. Кравченко, И.В. Николаева, С.Е. Ушакова, О.Н. Белоусова, Н.А. Еремина, С.В. Теплых, Е.В. Мельникова, Н.Э. Костина – проведение клинической части, редакция текста.

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. Vladimir V. Nikiforov, Vladimir A. Petrov, Anatoly A. Stremoukhov – concept and design of research, data analysis, text writing; Marina G. Avdeeva, Yury G. Shvarts, Irina E. Kravchenko, Irina V. Nikolaeva, Svetlana E. Ushakova, Oksana N. Belousova, Natalia A. Eremina, Svetlana V. Teplykh, Ekaterina V. Mel'nikova, Natalia E. Kostina – conducting clinical research, editing the text.

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.

Соответствие принципам этики. Исследование получило одобрение экспертного совета по этике при Минздраве России и независимых этических комитетов для каждого исследовательского центра, проведено в соответствии с российскими и международными требованиями под контролем независимого комитета по мониторингу данных и безопасности пациентов (разрешение Минздрава России №192 от 23 марта 2022 г.).

Ethics approval. The study was approved by the Ethics Expert Council of the Russian Ministry of Health and the Independent Ethical Committees for each research center, conducted in accordance with Russian and international requirements under the supervision of an independent committee on data monitoring and patient safety (Permission from the Russian Ministry of Health, 192 of 23 March 2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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.

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.

Список сокращений

ИП – исследуемый препарат

НЯ – нежелательное явление

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

ЭДП – электронный дневник пациента

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- COVID-19 Coronavirus Pandemic. Weekly Trends. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus>. Accessed: 29.09.2023.
- Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Плоскирева А.А., и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемического процесса COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(3):269-86 [Akimkin VG, Popova AYU, Ploskireva AA, et al. COVID-19: the evolution of the pandemic in Russia. Report I: manifestations of the COVID-19 epidemic process. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2022;99(3):269-86 (in Russian)]. DOI:10.36233/0372-9311-276
- Петрова Н.В., Емельянова А.Г., Ковальчук А.Л., Тарасов С.А. Роль молекул МНС I и II в антибактериальном иммунитете и лечении бактериальных инфекций. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022;67(7-8):71-81 [Petrova NV, Emelyanova AG, Kovalchuk AL, Tarasov SA. The role of MHC class I and class II molecules in antibacterial immunity and treatment of bacterial diseases. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2022;67(7-8):71-81 (in Russian)]. DOI:10.37489/0235-2990-2022-67-7-8-71-81
- Рафамин. Общая характеристика лекарственного препарата. Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза. Режим доступа: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx>. Ссылка активна на 29.09.2023 [Raphamin. Obschchaia kharakteristika lekarstvennogo preparata. Edinyi reestr zaregistrirannykh lekarstvennykh sredstv Evraziiskogo ekonomicheskogo soiuza. Available at: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx>. Accessed: 29.09.2023 (in Russian)].
- Хамитов Р.Ф., Никифоров В.В., Зайцев А.А., Трагира И.Н. Оценка эффективности и безопасности комплексного противовирусного препарата на основе антител в терапии острой респираторной вирусной инфекции у взрослых. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):83-93 [Khamitov RF, Nikiforov VV, Zaytsev AA, Tragira IN. Evaluation of the efficacy and safety of a complex antiviral drug based on antibodies in the treatment of adult patients with acute respiratory viral infection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):83-93 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.01.201345
- Development of the COVID-19 infection model: a preclinical study of a new drug Rafamin. Available at: <https://www.vibiosphen.com/development-covid-19-infection-model-preclinical-study-new-drug-rafamin>. Accessed: 29.09.2023.
- Assessing COVID-19-Related Symptoms in Outpatient Adult and Adolescent Subjects in Clinical Trials of Drugs and Biological Products for COVID-19 Prevention or Treatment: Guidance for Industry. Food and Drug Administration. September 2020. Available at: Assessing COVID-19-Related Symptoms in Outpatient Adult and Adolescent Subjects in Clinical Trials of Drugs and Biological Products for COVID-19 Prevention or Treatment (fda.gov). Accessed: 07.11.2023.
- Saravolatz LD, Depcinski S, Sharma M. Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir: Oral Coronavirus Disease 2019 Antiviral Drugs. *Clin Infect Dis*. 2023;76(1):165-71. DOI:10.1093/cid/ciac180
- Еникеева Д.А., Бондарчук Н.Г. Фармакологические вещества, проявляющие противовирусную активность в отношении коронавируса SARS-CoV-2. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2022;85(7):13-22 [Enikeeva DA, Bondarchuk NG. Pharmacological agents with antiviral activity against coronavirus SARS-CoV-2. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2022;85(7):13-22 (in Russian)]. DOI:10.30906/0869-2092-2022-85-7-13-22
- Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Engl J Med*. 2021;385(21):1941-50. DOI:10.1056/NEJMoa2107934
- Kim JY, Săndulescu O, Preotescu LL, et al. A Randomized Clinical Trial of Regdanvimab in High-Risk Patients With Mild-to-Moderate Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(8):ofac406. DOI:10.1093/ofid/ofac406
- Горелов А.В., Малявин А.Г., Антонова Е.А., и др. Оценка эффективности и безопасности противовирусной терапии COVID-19 препаратом имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование. *Инфекционные болезни*. 2022;20(2):6-15 [Gorelov AV, Malyavin AG, Antonova EA, et al. Efficacy and safety of imidazolyl ethanamide pentandioic acid for COVID-19: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Infectious Diseases*. 2022;20(2):6-15 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2022-2-6-15
- Udwadia ZF, Singh P, Barkate H, et al. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int J Infect Dis*. 2021;103:62-71. DOI:10.1016/j.ijid.2020.11.142
- Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Проблема применения интерферонов при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus: Sarbecovirus). *Вопросы вирусологии*. 2022;67(2):115-25 [Ershov FI, Narovlyansky AN. The problem of the use of interferons in the novel coronavirus disease COVID-19 (Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus: Sarbecovirus). *Vopr Virusol*. 2022;67(2):115-25 (in Russian)]. DOI:10.36233/0507-4088-103

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.10.2023



OMNIDOCTOR.RU

Экссудативный перикардит с тампонадой после COVID-19.

Клиническое наблюдение

Л.И. Дворецкий^{✉1}, С.А. Рачина¹, М.Г. Полтавская¹, Д.А. Андреев¹, Е.В. Тарыкина², Н.А. Плаксина¹, В.В. Минаев¹, А.В. Терехова³

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ГБУ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Приводится описание больной COVID-19 с развитием экссудативного перикардита, осложненного тампонадой сердца. Особенностью данного случая является наличие у пациентки фонового заболевания (хронический лимфолейкоз), которое в течение 1,5 лет находилось в фазе ремиссии после химиотерапии. Другой особенностью больной была относительно небольшая площадь поражения легких и геморрагический характер перикардиального выпота, который длительно сохранялся. Обращала на себя внимание незначительная активность воспалительных маркеров. В описании клинического наблюдения обсуждаются возможные механизмы развития и особенности течения экссудативного перикардита, вопросы диагностики и лечения данной категории пациентов.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, экссудативный перикардит, тампонада сердца

Для цитирования: Дворецкий Л.И., Рачина С.А., Полтавская М.Г., Андреев Д.А., Тарыкина Е.В., Плаксина Н.А., Минаев В.В., Терехова А.В. Экссудативный перикардит с тампонадой после COVID-19. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2023;95(11):965–969. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202475

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Exudative pericarditis with tamponade after COVID-19. Case report

Leonid I. Dvoretzky^{✉1}, Svetlana A. Rachina¹, Maria G. Poltavskaya¹, Denis A. Andreev¹, Elena V. Tarykina², Natalya A. Plaksina¹, Vadim V. Minaev¹, Angelina V. Terekhova³

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russia

Abstract

A description of a COVID-19 patient with the development of exudative pericarditis complicated by cardiac tamponade is provided. A peculiarity of this case is the presence of an underlying disease in the patient (chronic lymphocytic leukemia), which was in remission for 1.5 years after chemotherapy. Another feature of the patient was the relatively small area of lung damage and the hemorrhagic nature of the pericardial effusion, which persisted for a long time. The insignificant activity of inflammatory markers was noteworthy. Possible mechanisms of development and features of the course of exudative pericarditis in the described patient, issues of diagnosis and treatment of this category of patients are discussed.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, pericardial effusion, cardiac tamponade

For citation: Dvoretzky LI, Rachina SA, Poltavskaya MG, Andreev DA, Tarykina EV, Plaksina NA, Minaev VV, Terekhova AV. Exudative pericarditis with tamponade after COVID-19. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(11):965–969. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202475

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Дворецкий Леонид Иванович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dvoretzki@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Рачина Светлана Александровна – проф. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-3329-7846

Полтавская Мария Георгиевна – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-4463-2897

Андреев Денис Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0276-7374

Тарыкина Елена Владимировна – зав. терапевтическим отделением ГБУ «ГКБ им. С.С. Юдина». ORCID: 0009-0007-2529-3371

Плаксина Наталья Александровна – врач-кардиолог Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-3782-0769

[✉]Leonid I. Dvoretzky. E-mail: dvoretzki@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Svetlana A. Rachina. ORCID: 0000-0002-3329-7846

Maria G. Poltavskaya. ORCID: 0000-0003-4463-2897

Denis A. Andreev. ORCID: 0000-0002-0276-7374

Elena V. Tarykina. ORCID: 0009-0007-2529-3371

Natalya A. Plaksina. ORCID: 0000-0003-3782-0769

Введение

По мере накопления опыта ведения больных COVID-19 – новой коронавирусной инфекцией (НКИ) – установлено, что заболевание не ограничивается поражением легких, а носит системный характер, включая патологию сердечно-сосудистой системы [1]. Одним из редких проявлений НКИ является экссудативный перикардит (ЭП), признаки которого выявляются при томографическом исследовании больных с подтвержденной или подозреваемой НКИ в 4,5% случаев [2]. В метаанализе госпитализированных 2676 больных НКИ перикардиальный выпот по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ГК) выявлялся у 3% исследованных [3]. Поражение перикарда у больных НКИ описывается в виде отдельных клинических наблюдений, трактуемых как редкое и необычное проявление этой вирусной инфекции. Недавно опубликован систематический анализ 32 случаев поражения перикарда при НКИ в виде изолированного перикардита или миоперикардита [4]. Наличие перикардиального выпота у больных НКИ считается клиническим признаком, свидетельствующим о тяжести заболевания. Так, среди 83 больных НКИ перикардиальный выпот наблюдался у 4 из 25 (16%) лиц, находившихся в критическом состоянии, и отсутствовал у остальных 58 пациентов с легкой формой заболевания [5].

Клиническое наблюдение

Больная К. 47 лет поступила с жалобами на одышку при физической нагрузке, слабость, отеки верхних и нижних конечностей, лица.

В 2019 г. диагностирован хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), по поводу которого провели 5 курсов химиотерапии по программе RFC (ритуксимаб, Флударабин, Циклофосфан). В течение 1,5 лет ремиссия. По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской КТ, в марте 2021 г. очагов патологической метаболической активности не выявили. В июне 2021 г. перенесла острую респираторную вирусную инфекцию с субфебрильной температурой, слабостью, катаральными проявлениями со стороны верхних дыхательных путей, нарушениями обоняния и вкуса. К врачу не обращалась, на коронавирусную инфекцию не обследовалась. Ухудшение состояния с июля 2021 г.: появилась одышка при минимальной физической нагрузке, отеки ног, нижней половины тела, лица. Принимала Гипотиазид без эффекта. Амбулаторно при эхокардиографии выявлена жидкость в полости перикарда, в связи с чем в сентябре 2021 г. госпитализирована.

Обнаружено. Общее состояние средней тяжести. Сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Подкожно-жировой слой развит умеренно. Периферические лимфоузлы не увеличены. Отеки нижних конечностей, кистей, лица. Дыхание везикулярное, хрипов не прослушивается, частота дыхательных движений 19 в минуту, SpO_2 96%. Шейные вены набухшие, пульсируют. Верхушечный толчок не определяется. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений 78 уд/мин. Артериальное давление 120/90 мм рт. ст. Язык розового цвета, без налета. Размер живота не увеличен. Живот мягкий, при пальпации без-

болезненный. Печень выступает из-под нижнего края правой реберной дуги на 4 см, с закругленным краем, мягко-эластической консистенции, болезненная при пальпации. Селезенка не увеличена. Мочеиспускание не нарушено.

Анализ крови общий. Гемоглобин – 132 г/л, эритроциты – $4,82 \times 10^{12}$ /л, гематокрит – 42,9%, МСН – 27,5 пг, MCV – 89,1 фл, лейкоциты – $4,6 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 7, палочкоядерные – 2, сегментоядерные – 57, лимфоциты – 27, моноциты – 5, тромбоциты – 173×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов – 3 мм/ч.

Биохимический анализ крови, 29 сентября 2021 г. С-реактивный белок (СРБ) – 5,45 мг/л, общий белок – 59 г/л, альбумин – 36,9%, азот мочевины – 3,1 ммоль/л, креатинин – 93 мкмоль/л, мочевая кислота – 375 мкмоль/л, билирубин общий – 28,2 мкмоль/л, глюкоза – 5,8 ммоль/л, натрий – 141 мкмоль/л, калий – 4,1 мкмоль/л, кальций – 2,2 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза – 17 Ед/л, аланинаминотрансфераза – 10 Ед/л, γ -глутамилтрансфераза – 10 Ед/л, железо – 13,5 мкмоль/л, тропонин – 0,2 нг/мл, креатинфосфокиназа – 48 Ед/л, холестерин – 5,02 ммоль/л, триглицериды – 2,02 ммоль/л, иммуноглобулин (Ig) А – 0,55 г/л, IgG – 5,7 г/л, IgM – 1,35 г/л, фибриноген – 2,25 г/л, протромбиновое время – 15,7 с, активированное частичное тромбопластиновое время – 31,5 с, электрофорез белков сыворотки крови – в пределах нормы. В крови выявлены IgG-антитела к цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна–Бар и SARS-CoV-2 – 82,8 (норма меньше 10).

Исследование крови на IgG к ЦМВ – в положительном титре, исследование крови на IgG к вирусу Эпштейна–Бар – в положительном титре.

Провели исследования для исключения возможных причин перикардита: системных воспалительных заболеваний (ENA-профиль отрицательный), туберкулеза (диагностический отрицательный), боррелиоза (антитела к боррелиям методом иммуноферментного анализа не выявлены), гипотиреоза (тиреотропный гормон – 2 мМЕ/мл). Содержание онкомаркеров в крови не повышено.

Анализ мочи общий. Относительная плотность – 1028, белок – 0,015, соли – ураты много, нитраты – нет, лейкоциты – 1–2 в п/зр., эритроциты – нет.

Анализ мокроты общий. Эритроциты не обнаружены, цилиндрический эпителий – в норме, кислотоустойчивые микроорганизмы не обнаружены, эозинофилы не обнаружены, флора – смешанная умеренно выраженная, кристаллы Шарко–Лейдена не обнаружены, грибы в мокроте не обнаружены, клетки с признаками атипии не обнаружены, альвеолярные макрофаги – много, спирали Куршмана – не обнаружено, эпителий плоский – значительно.

Электрокардиография. Ритм синусовый, частота сердечных сокращений 75 уд/мин, PQ – 0,15 с, QRS – 0,08 с, QT – 0,36 с. Вертикальная электрическая ось сердца (рис. 1).

Эхокардиография. Камеры сердца не расширены. Размеры обоих предсердий на верхней границе нормы. Митральная и трикуспидальная регургитация до 1-й степени. Глобальная и локальная сократимость левого желудочка не нарушена. Диастолическая дисфункция левого желудочка. Признаки умеренной легочной гипертензии. Большое

Информация об авторах / Information about the authors

Минаев Вадим Викторович – канд. мед. наук, кардиохирург Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Терехова Ангелина Викторовна – врач-кардиолог ФГБУ «ФНКИ ФХМ им. акад. Ю.М. Лопухина». ORCID: 0000-0002-5294-6055

Vadim V. Minaev

Angelina V. Terekhova. ORCID: 0000-0002-5294-6055

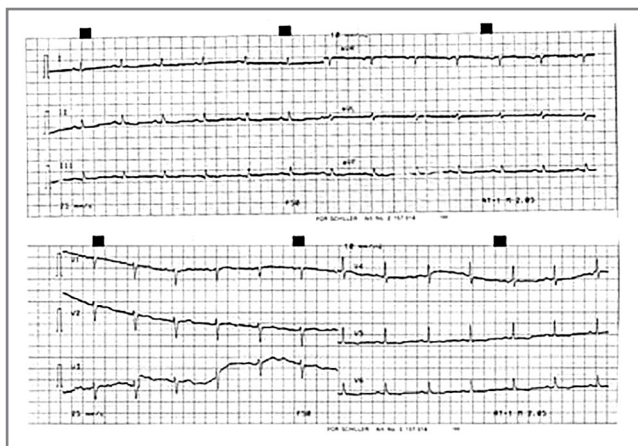


Рис. 1. Электрокардиограмма больной К.

Fig. 1. Electrocardiogram of patient K.

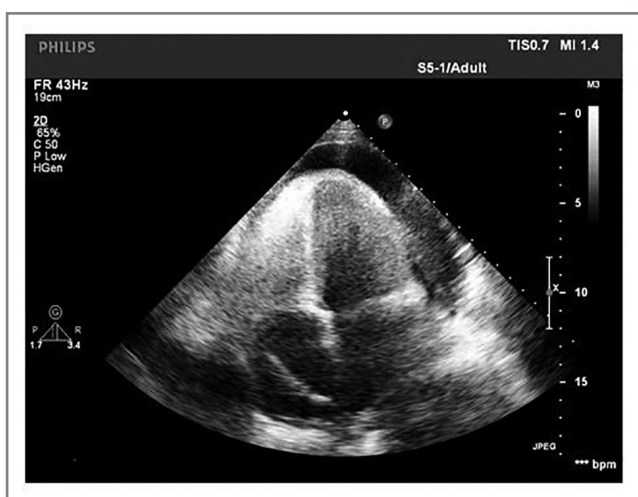


Рис. 2. Эхокардиограмма больной К.

Fig. 2. Echocardiogram of patient K.

количество жидкости в полости перикарда с признаками сдавления сердца (тампонада); рис. 2.

Рентгенография органов ГК. Снижение прозрачности в нижних отделах легких, левосторонний гидроторакс, расширение тени сердца (рис. 3).

КТ органов ГК, 17 сентября 2021 г. В полости перикарда определяется жидкость 30 мм (по задней стенке). Стенка перикарда не накапливает контрастное вещество. Восходящая аорта до 31 мм, нисходящая 22 мм. Легочный ствол 26 мм. Заключение: гидроперикард, двусторонний гидроторакс, в легких определяются небольшие участки фиброза (поствоспалительные изменения), пневматизация и васкуляризация легочной ткани не изменены, лимфатические узлы средостения не увеличены (рис. 4, а, b, c, d)

При КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза патологических образований не выявлено.

Клиническая ситуация расценена как экссудативный перикардит с развитием тампонады, в связи с чем проведен перикардиоцентез и удалено около 800 мл геморрагической жидкости. В дальнейшем в связи с накоплением перикардиального выпота произведена повторная пункция (жидкость соломенно-желтая) с последующим длительным дренированием полости перикарда.

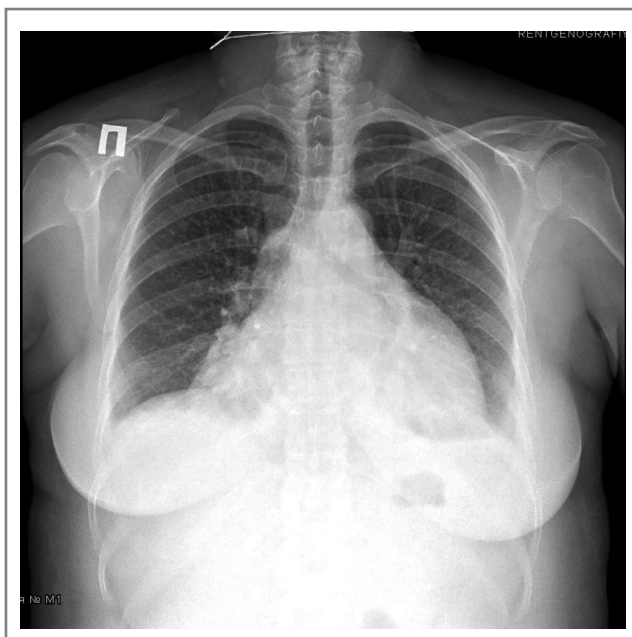


Рис. 3. Рентгенограмма органов ГК больной К.

Fig. 3. X-ray of the chest organs of patient K.

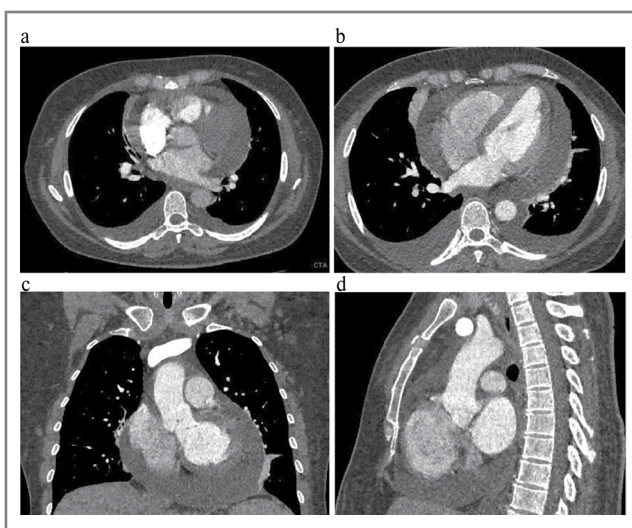


Рис. 4. Компьютерная томограмма сердца больной К.:

а, b – аксиальная проекция; с – корональная проекция; d – сагиттальная проекция.

Fig. 4. Computer tomogram of patient K's heart: a, b – axial projection; c – coronal projection; d – sagittal projection.

Исследование перикардиального выпота. Цвет – серозный, относительная плотность – 1015, проба Ривальты – положительная, белок – 56,0 г/л.

Цитологическое исследование: лимфоциты – 96%, нейтрофилы – 4%, эритроциты – 40–50, сплошь в препарате.

Исследование перикардиальной жидкости методом полимеразной цепной реакции: ДНК комплекса микобактерий туберкулеза и нетуберкулезных микобактерий не обнаружены.

Люминесцентная микроскопия перикардиальной жидкости: кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены.

Вирусологическое исследование методом полимеразной цепной реакции: вирус простого герпеса 2-го типа,

вирус простого герпеса 1-го типа, герпес-вирус 6-го типа, герпес-вирус 8-го типа, ЦМВ, вирус Эпштейна–Барр, парвовирус В19, аденовирус не обнаружены.

Иммунофенотипическое исследование перикардиальной жидкости: среди лимфоцитов преобладают Т-клетки (более 60%) как за счет Т-хелперов, так и за счет цитотоксических Т-клеток. Отмечается увеличение NK-клеток. Популяция поликлональных В-лимфоцитов составляет около 16%. Заключение: реактивный лимфоцитарный выпот.

Исследование липидов в перикардиальной жидкости: исключен хилезный перикардиальный выпот.

Цитологическое исследование плеврального выпота. Преимущественно зрелые лимфоидные элементы. Убедительных данных за метастатический процесс в пределах представленного материала нет.

Медикаментозное лечение. Колхикум 1 мг/сут, ибупрофен 1800 мг/сут с последующей заменой в связи с отсутствием эффекта на преднизолон 20 мг/сут, затем 40 мг/сут, фуросемид 40 мг/сут, спиронолактон 50 мг/сут, омега-3 40 мг/сут, ребамипид (Ребагит) 300 мг/сут.

На фоне терапии отмечено улучшение состояния: уменьшилась одышка, отеки нижних конечностей. Плевральный выпот и асцит не определяются. Сохраняется небольшое количество жидкости в полости перикарда.

Обсуждение

При обсуждении причины развития ЭП у пациентки наиболее оправданным казалось предположение о рецидиве гемобластоза (ХЛЛ) с экстрамедуллярной локализацией в виде поражения перикарда. Однако отсутствие изменений в периферической крови (абсолютного лимфоцитоза), нормальные показатели эритроцитов и тромбоцитов, цитологическая картина перикардиальной жидкости в виде преобладания зрелых лимфоцитов, а также иммунофенотипическая картина лимфоцитов не подтверждали опухолевую природу ЭП и свидетельствовали о реактивном лимфоцитарном выпоте. Поиск других возможных злокачественных новообразований также не дал результата. Дополнительным аргументом следует считать эффективность лечения противовоспалительными препаратами.

Лимфоцитарный выпот чаще всего является следствием аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.), а также туберкулезной или вирусной инфекции. Отсутствие ДНК микобактерий в перикардиальной жидкости и признаков перенесенного или активного легочного туберкулеза позволило отвергнуть туберкулезный характер ЭП, а отрицательный ЕНА-профиль – системные воспалительные заболевания. В то же время хронологическая связь развития заболевания с перенесенной инфекцией, признаки которой (катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей, нарушение обоняния) в сочетании с наличием IgG-антител к SARS-CoV-2 в количестве 82,8 (норма меньше 10), наряду с отрицательными результатами вирусологических исследований к другим вирусам, позволяють считать развитие ЭП у пациентки К. проявлением НКИ.

К сожалению, валидированный тест для подтверждения «коронавирусной природы» перикардиальной жидкости еще не разработан. В попытках выявить SARS-CoV-2 в перикардиальной жидкости у 5 больных получено два положительных результата [6, 7]. Обнаружение SARS-CoV-2 у больных ЭП часто затруднено из-за низкого содержания вирусного материала в перикардиальной жидкости по сравнению с респираторными слизистыми [8].

Одной из особенностей представленного случая можно считать отсутствие у больной значимого поражения легких, наиболее частого проявления НКИ, обычно сочетающегося с ЭП [9–11]. В то же время описаны случаи изолированного ЭП с развитием тампонады у пациентов с НКИ с отсутствием легочного поражения [12–15]. По данным метаанализа у 32 больных НКИ с наличием ЭП в 40% случаях отсутствовали признаки поражения легких [4].

Диагностические сложности трактовки природы ЭП у пациентки усугублялись наличием геморрагического характера перикардиального выпота, что требовало исключения опухолевого процесса, особенно с учетом в анамнезе ХЛЛ, тем более что имеется описание случая лейкомической инфильтрации перикарда у больного с гематологической ремиссией ХЛЛ, доказанной с помощью фенотипирования лимфоцитов [16]. Именно поэтому для исключения рецидива ХЛЛ у пациентки К. провели исследование фенотипов лимфоцитов перикардиальной жидкости, которое не подтвердило опухолевый процесс и установило реактивную природу перикардиального выпота.

У больной перикардиальный выпот оказался геморрагическим после первого перикардиоцентеза, а при последующих исследованиях в получаемой из дренажа жидкости постоянно выявлялись эритроциты до 80–90 клеток. Вместе с тем у пациентки отсутствовали нарушения показателей гемостаза и были исключены другие причины геморрагического перикардиального выпота. Что касается геморрагического характера ЭП при НКИ, то геморрагический перикардит с развитием тампонады описан у 67-летней женщины с признаками поражения миокарда (кардиомиопатия такоцубо), которая успешно прошла курс лечения перикардиоцентезом, колхицином, глюкокортикоидами и гидроксихлорохином.

Примечательно, что развитие геморрагического ЭП у больной наблюдалось в отсутствие поражения легких [13]. Аналогичный случай ЭП с геморрагическим выпотом и тампонадой описан у 56-летнего больного как единственное проявление верифицированной НКИ, по поводу чего проводился перикардиоцентез [17]. Описанные случаи могут рассматриваться в качестве клинических аналогов нашей пациентки. ЭП у нее сопровождался наличием плеврального выпота, что описано и в других наблюдениях. Так, в одной из публикаций геморрагический ЭП у больной НКИ сопровождался плевральным выпотом с преобладанием лимфоцитов в плевральной жидкости [18]. Лимфоцитарный состав плеврального выпота у обсуждаемой больной позволяет предполагать общую (воспалительную) природу перикардиального и плеврального выпота на фоне НКИ.

Еще одной особенностью течения НКИ в описанном случае является отсутствие реакции со стороны воспалительных маркеров (СРБ, ферритин, фибриноген и др.), что, казалось бы, не подтверждало воспалительный характер патологического процесса. Одним из объяснений можно считать наличие у больной ХЛЛ, леченного цитостатическими препаратами. Несмотря на наличие гематологической ремиссии ХЛЛ, нельзя исключить сохраняющуюся иммунную дисрегуляцию с нарушенным иммунновоспалительным ответом на инфекцию. Синтез СРБ при воспалении повышается под влиянием активированных цитокинов (интерлейкин-1, 6, 8, фактор некроза опухоли α), являющихся индукторами повышенной продукции СРБ гепатоцитами. Есть информация о больной тяжелой НКИ с большим объемом легочного поражения и низкими показателями ферритина, интерлейкина-6, СРБ [19].

Закключение

Таким образом, ЭП является одним из проявлений НКИ. Он может наблюдаться в отсутствие существенного поражения легких и проявляться геморрагическим перикардальным выпотом. С учетом этого диагностический поиск у больных с неясным ЭП, особенно в современной эпидемиологической ситуации, должен включать возможность НКИ.

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

ГК – грудная клетка
КТ – компьютерная томография
НКИ – новая коронавирусная инфекция
СРБ – С-реактивный белок

ХЛЛ – хронический лимфолейкоз
ЦМВ – цитомегаловирус
ЭП – экссудативный перикардит
Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [published correction appears in JAMA. 2021;325(11):1113]. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. DOI:10.1001/jama.2020.1585
- Bao C, Liu X, Zhang H, et al. Coronavirus disease (COVID-19) CT findings: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Radiol*. 2020;17(6):701-9. DOI:10.1016/j.jacr.2020.03.006
- Muhammad SZ, Ahmed A, Shahid I, et al. Chest computed tomography findings in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infez Med*. 2020;28(3):295-301. PMID:32920564
- Diaz-Arocutipa C, Saucedo-Chinchay J, Imazio M. Pericarditis in patients with COVID-19: a systematic review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2021;22(9):693-700. DOI:10.2459/JCM.0000000000001202
- Li K, Wu J, Wu F, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol*. 2020;55(6):327-31. DOI:10.1097/RLI.0000000000000672
- Farina A, Uccello G, Spreafico M, et al. SARS-CoV-2 detection in the pericardial fluid of a patient with cardiac tamponade. *Eur J Intern Med*. 2020;76:100-1. DOI:10.1016/j.ejim.2020.04.045
- Sauer F, Dagenat C, Couppie P, et al. Pericardial effusion in patients with COVID-19: case series. *Eur Heart J Case Rep*. 2020;4(F1):1-7. DOI:10.1093/ehjcr/yt2287
- Tong Y, Bao A, Chen H, et al. Necessity for detection of SARS-CoV-2 RNA in multiple types of specimens for the discharge of the patients with COVID-19. *J Transl Med*. 2020;18(1):411. DOI:10.1186/s12967-020-02580-w
- Naqvi SGZ, Naseeb U, Fatima K, et al. Acute pericarditis and pericardial effusion in a hypertensive COVID-19 patient. *Cureus*. 2020;12(9):e10705. DOI:10.7759/cureus.10705
- Walker C, Peyko V, Farrell C, et al. Pericardial effusion and cardiac tamponade requiring pericardial window in an otherwise healthy 30-year-old patient with COVID-19: a case report. *J Med Case Rep*. 2020;14(1):158. DOI:10.1186/s13256-020-02467-w
- Hua A, O'Gallagher K, Sado D, Byrne J. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2130. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa253
- Dalen H, Holte E, Guldal AU, et al. Acute perimyocarditis with cardiac tamponade in COVID-19 infection without respiratory disease. *BMJ Case Rep*. 2020;13(8):e236218. DOI:10.1136/bcr-2020-236218
- Dabbagh MF, Aurora L, D'Souza P, et al. Cardiac Tamponade Secondary to COVID-19. *JACC Case Rep*. 2020;2(9):1326-30. DOI:10.1016/j.jaccas.2020.04.009
- Purohit R, Kanwal A, Pandit A, et al. Acute Myopericarditis with Pericardial Effusion and Cardiac Tamponade in a Patient with COVID-19. *Am J Case Rep*. 2020;21:e925554. DOI:10.12659/AJCR.925554
- Asif T, Kassab K, Iskander F, Alyousef T. Acute pericarditis and cardiac tamponade in a patient with COVID-19: a therapeutic challenge. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020;7(6):00171. DOI:10.12890/2020_001701
- Danilova OV, Danilov AV. Pericardial involvement by chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Blood*. 2015;126(3):424. DOI:10.1182/blood-2015-04-641571
- Amoozgar B, Kaushal V, Mubashar U, et al. Symptomatic pericardial effusion in the setting of asymptomatic COVID-19 infection: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(37):e22093. DOI:10.1097/MD.00000000000022093
- Johny D, Subramanyam K, Baikunje N, Hosmane GB. Cardiac tamponade and massive pleural effusion in a young COVID-19-positive adult. *BMJ Case Rep*. 2021;14(9):e244518. DOI:10.1136/bcr-2021-244518
- Nainar R, Krishnan D, Kaliannan M, et al. An interesting paradox of COVID-19 illness in chronic lymphocytic leukemia. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2020;36(Suppl. 1):S107-8.

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Случай плевролегочного дирофиляриоза, обусловленного *Dirofilaria repens*

С.С. Козлов^{✉1-3}, Л.А. Ермакова⁴, Ю.В. Лобзин^{1,3,5}, С.А. Нагорный⁴, И.В. Корниенко^{6,7}, В.О. Теличева⁴, М.А. Калюжина⁴, Н.Ю. Пшеничная⁸

¹ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук», Ростов-на-Дону, Россия;

⁷ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Россия;

⁸ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

В клинической практике дифференциальная диагностика новообразований различной локализации является первостепенной задачей врачей всех специальностей. В настоящем исследовании представлено описание случая паразитирования в легком *Dirofilaria repens*. В 2016 г. у пациента диагностирован рак левой почки и выполнена левосторонняя нефрэктомия. При динамическом наблюдении в 2019 г. в левом легком обнаружен метастаз. Выполнена резекция легкого. В удаленном образовании обнаружена нематода рода *Dirofilaria*. Методом полимеразной цепной реакции установлен вид паразита – *D. repens*. Морфологическая идентификация гельминтов в операционном материале часто представляет определенные трудности и требует высокой профессиональной подготовки специалиста; использование метода полимеразной цепной реакции позволяет точно определить видовую принадлежность паразита.

Ключевые слова: *Dirofilaria repens*, полимеразная цепная реакция, легочный дирофиляриоз

Для цитирования: Козлов С.С., Ермакова Л.А., Лобзин Ю.В., Нагорный С.А., Корниенко И.В., Теличева В.О., Калюжина М.А., Пшеничная Н.Ю. Случай плевролегочного дирофиляриоза, обусловленного *Dirofilaria repens*. Терапевтический архив. 2023;95(11):970–975. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202477

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

A case of pleuropulmonary dirofilariasis caused by *Dirofilaria repens*. Case report

Sergey S. Kozlov^{✉1-3}, Larisa A. Ermakova⁴, Yuri V. Lobzin^{1,3,5}, Sergey A. Nagorny⁴, Igor V. Kornienko^{6,7}, Victoriya O. Telicheva⁴, Mariia A. Kaliuzhina⁴, Natalia Yu. Pshenichnaya⁸

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

⁴Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia;

⁵Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁶Federal Research Center Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don, Russia;

⁷Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia;

⁸Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Abstract

The differential diagnosis of neoplasms of various localizations is the primary task in clinical practice of all physicians. We present a description of the case of invasion with *Dirofilaria repens* in the lung of a 68-year-old patient. In 2016 the patient was diagnosed with cancer of the left kidney and underwent a left-sided nephrectomy. During the dynamic observation in 2019, a lump was found in the left lung, which was regarded as a metastasis. An atypical S_{ix} resection of the left lung was performed. Microscopy of the removed lump revealed the presence of a nematode of the genus *Dirofilaria*, presumably *D. repens*. The species identity of *D. repens* was confirmed by polymerase chain reaction using species-specific primers. It is known that the morphological identification of parasites up to the species in the surgical material presents certain difficulties and requires high professional training of the researcher. Therefore, the diagnosis of dirofilariasis in atypical localizations of nematodes in the human body is of great importance in the differentiation of malignant and benign formations, and the use of the polymerase chain reaction method can significantly increase the accuracy in establishing the final diagnosis.

Key words: *Dirofilaria repens*, polymerase chain reaction, pulmonary dirofilariasis

For citation: Kozlov SS, Ermakova LA, Lobzin YuV, Nagorny SA, Kornienko IV, Telicheva VO, Kaliuzhina MA, Pshenichnaya NYu. A case of pleuropulmonary dirofilariasis caused by *Dirofilaria repens*. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(11):970–975. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202477

Информация об авторах / Information about the authors

✉Козлов Сергей Сергеевич – д-р мед. наук, проф., врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ ДНКЦИБ, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ, проф. ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: infectology@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0632-7306

✉Sergey S. Kozlov. E-mail: infectology@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0632-7306

Ермакова Лариса Александровна – канд. мед. наук, зав. клиникой инфекционных и паразитарных болезней, врач-инфекционист ФБУН «РостовНИИ микробиологии и паразитологии». ORCID: 0000-0002-8918-2271

Larisa A. Ermakova. ORCID: 0000-0002-8918-2271

Введение

Дирофиляриоз – единственный трансмиссивный нематодоз человека, распространенный в странах умеренного климатического пояса земли. Литературные данные свидетельствуют о том, что 7 из 27 известных видов нематод рода *Dirofilaria* могут паразитировать в организме человека [1], но только 2 вида из них: *D. repens* и *D. immitis* – имеют самый широкий ареал распространения. Их очаги регистрируются на территориях стран умеренного климата [2]. Наиболее частыми причинами заболеваний дирофиляриозом человека в Америке и Японии служат нематоды *D. immitis* (реже – *D. tenuis*), тогда как на территориях стран Старого Света – *D. repens* [2–5]. Принципиальным различием биологии данных возбудителей является их избирательность в отношении органов-мишеней в организме дефинитивных хозяев (представителей псовых и кошачьих). Так, нематоды *D. repens*, как правило, локализуются в подкожной клетчатке, а *D. immitis* – в легочном стволе и правом желудочке сердца животных [6].

В 2009 г. S. Pampiglione и соавт. [7] на основании проведенного ретроспективного изучения случаев заболеваний дирофиляриозом в странах Старого Света пришли к выводу об отсутствии убедительных доказательств патогенности *D. immitis* для человека в этом географическом регионе, тогда как в Новом Свете этот вид у человека регистрируется часто. Возможно, это объясняется наличием определенных генетических особенностей, свойственных популяциям одного и того же вида паразита, которые обитают на различных континентах. Известны работы, посвященные изучению генотипа *D. immitis* [8, 9], однако в них отсутствуют данные о влиянии тех или иных генов на патогенность дирофилярий для человека.

По данным литературы [10, 11], в Японии и Америке, где наиболее частым патогеном при инвазиях легких человека является *D. immitis*, диагноз устанавливался только на основании морфологического исследования гистологических образцов. Тем не менее определение дирофилярий до вида при их атипичной локализации в организме человека – сложная задача, особенно в случаях повреждения гелиминтов, что может послужить причиной диагностических ошибок. Так, специалисты из Австралии и Бразилии, опи-

сывая случаи легочного дирофиляриоза человека, указывали на невозможность идентификации нематоды до вида на основе только микроскопии [12, 13]. Первый опыт применения метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) для идентификации видовой принадлежности дирофилярий, удаленных из организма человека, предпринят итальянскими учеными в 2006 г. [14]. Авторы сообщили о 2 случаях легочного дирофиляриоза, который протекал бессимптомно, и очаги поражения обнаружены случайно при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки. Обоим пациентам выполнена торакотомия. В 1-м случае в удаленном образовании находилась неполовозрелая нематода, которая была идентифицирована как *D. repens*. Во 2-м случае извлеченная нематода была некротизирована, что не позволило точно определить ее вид. Между тем проведенный ПЦР-анализ помог в обоих случаях идентифицировать *D. repens*.

Описание клинического случая

У жителя г. Воронежа 68 лет в 2016 г. диагностирован рак левой почки и выполнена левосторонняя нефрэктомия. Пациент получил 3 курса химиотерапии и ежегодно проходил углубленное обследование. В феврале 2019 г. проведено контрольное обследование – компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. По данным КТ в нижней доле левого легкого S_{IX} «обнаружен очаг, предлежащий к уплотненной междолевой плевре, размером 0,9×0,5 см» (рис. 1). При повторно выполненной КТ 24.10.2019 отмечено «увеличение размеров новообразования до 1,5×1 см, остальные уплотнения на междолевой плевре без динамики». Других очагов во внутренних органах и центральной нервной системе не обнаружено. Выявленные изменения послужили основанием для направления пациента на хирургическое лечение, а сам очаг расценен как метастаз.

Больной поступил на лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва). В предоперационный период результаты клинических и биохимических показателей крови были в пределах референсных возрастных значений.

28.11.2019 малоинвазивным методом пациенту выполнена атипичная резекция S_{IX} левого легкого. В результатах

Информация об авторах / Information about the authors

Лобзин Юрий Владимирович – акад. РАН, проф., президент ФГБУ ДНКШИБ, гл. науч. советник научно-исследовательского центра ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова», зав. каф. инфекционных болезней ФГБВОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-6934-2223

Нагорный Сергей Андреевич – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. санитарно-паразитологического мониторинга, медицинской паразитологии и иммунологии ФБУН «РостовНИИ микробиологии и паразитологии». ORCID: 0000-0001-8487-2313

Корниенко Игорь Валериевич – д-р биол. наук, гл. науч. сотр. ФГБУН ЮНЦ РАН, зав. научной лаб. «Идентификация объектов биологического происхождения» ФГАОУ ВО ЮФУ. ORCID: 0000-0003-0274-3302

Теличева Виктория Олеговна – биолог клиники инфекционных и паразитарных болезней ФБУН «РостовНИИ микробиологии и паразитологии». ORCID: 0000-0003-4593-3982

Калюжина Мария Александровна – мл. науч. сотр. лаб. санитарно-паразитологического мониторинга, медицинской паразитологии и иммунологии ФБУН «РостовНИИ микробиологии и паразитологии». ORCID: 0000-0001-6778-4426

Пшеничная Наталья Юрьевна – д-р мед. наук, проф. ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». ORCID: 0000-0003-2570-711X

Yuri V. Lobzin. ORCID: 0000-0002-6934-2223

Sergey A. Nagorny. ORCID: 0000-0001-8487-2313

Igor V. Kornienko. ORCID: 0000-0003-0274-3302

Victoriya O. Telicheva. ORCID: 0000-0003-4593-3982

Mariia A. Kaliuzhina. ORCID: 0000-0001-6778-4426

Natalia Yu. Pshenichnaya. ORCID: 0000-0003-2570-711X

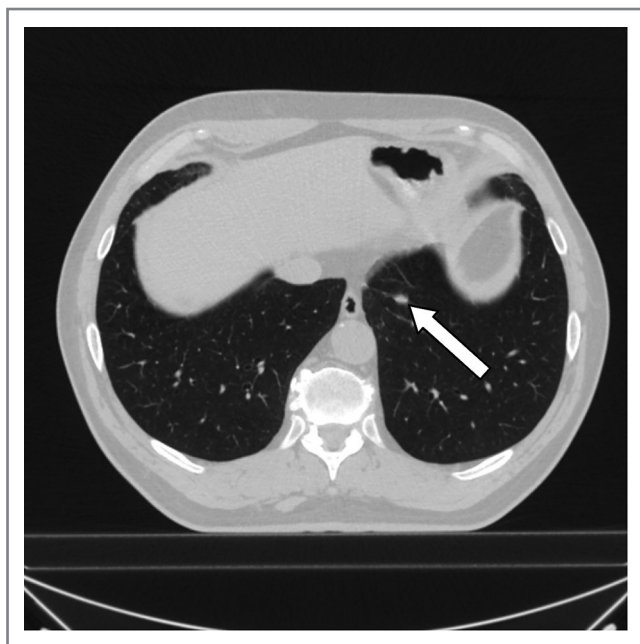


Рис. 1. КТ органов грудной полости с очагом в нижней доле левого легкого.

Fig. 1. Computed tomography of the chest with a lesion in the lower lobe of the left lung.

морфологического исследования операционного материала от 04.12.2019 указано: «...лимфоузел легочной связки. При микроскопии – признаки глистной инвазии с обширной зоной некроза, окруженной разрастанием фиброзной ткани с очаговой воспалительной инфильтрацией с многочисленными многоядерными клетками». Послеоперационный период протекал гладко, и 05.12.2019 пациент выписан из стационара.

После выписки по просьбе пациента гистологические препараты были повторно просмотрены во ФГБУ ДНКЦИБ (г. Санкт-Петербург) профессором С.С. Козловым. По его заключению, «в представленных препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, определяются фрагменты тела нематоды. Характерные кутикулярные шипы, строение гиподермы со слоем продольных мышечных клеток и другие морфологические признаки позволяют отнести данную нематоду к роду *Dirofilaria*, вероятнее, *D. repens*» (рис. 2). Метастаз опухоли у больного исключен.

Для видовой идентификации паразита гистологические срезы (3 стекла) направлены в ФБУН «РостовНИИ микробиологии и паразитологии». При микроскопии гистологических препаратов визуализировались поперечные срезы нематоды – *D. repens* (рис. 3).

Методика проведения ПЦР гистологических препаратов. Стекла с гистопрепаратами тщательно очищены, и после термической обработки на водяной бане в течение 15 мин с них сняты покровные стекла. Затем стерильным скальпелем соскабливали гистопрепарат с предметного стекла и помещали в стерильную пробирку.

Выделение ДНК из полученного материала проводили 2 способами: при помощи коммерческого набора реагентов DNA IQ (Promega, США) и с помощью фенол-органической экстракции [15]. Презэкстракционная обработка включала инкубацию биологического материала в лизирующих буферах при добавлении в них протеиназы K и дитиотреитола в конечных концентрациях 0,6 мг/мл и 50 мМ соответственно. Инкубацию проводили при температу-

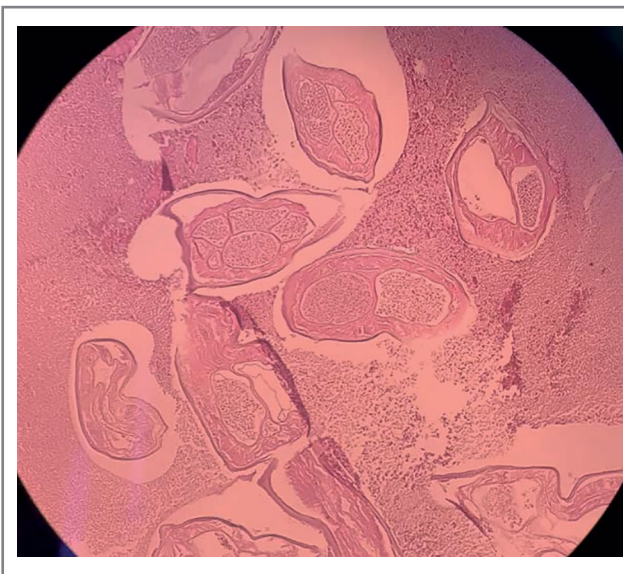


Рис. 2. Гистологический срез удаленной ткани легкого с фрагментами паразита. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

Fig. 2. Histological section of the removed lung tissue with fragments of the parasite. Stained with hematoxylin and eosin. $\times 100$.



Рис. 3. Гистологический срез удаленной ткани легкого с фрагментами паразита (четко просматриваются шипики на поверхности кутикулы нематоды и характерное строение кожно-мышечного мешка). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

Fig. 3. Histological specimen of the removed lung tissue with fragments of the parasite (comb-shaped outgrowths on the cuticle of the nematode and the characteristic structure of the skin-muscular sac are clearly visible). Stained with hematoxylin and eosin. $\times 400$.

ре 65°C течение 2 ч, затем при 65°C в течение 18 ч. Далее экстракцию ДНК проводили согласно общепринятым методикам [15].

Качество выделенной ДНК человека оценивали по результатам генотипирования микросателлитных аутосомных локусов с помощью коммерческого набора реагентов COrDIS Plus (ООО «ГОРДИЗ», Россия).

Амплификацию ДНК осуществляли методом ПЦР с помощью термоциклера GeneAmp® PCR System 9700 (Applied Biosystems, Inc., США). Электрофоретическое разделение ампликонов проводили с помощью автоматического

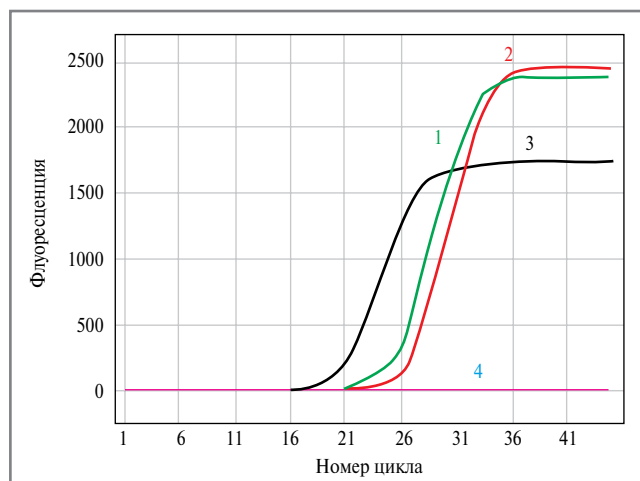


Рис. 4. Результаты ПЦР в реальном времени: 1 – положительный контрольный образец 1, содержащий ДНК *D. repens* с праймерами, специфичными к *D. repens*; 2 – исследуемый образец с праймерами, специфичными к *D. repens*; 3 – положительный контрольный образец 2, содержащий ДНК *D. immitis* с праймерами, специфичными к *D. immitis*; 4 – исследуемый образец с праймерами, специфичными к *D. immitis*.

Fig. 4. Results of real-time polymerase chain reaction analysis: 1 – a positive control 1 with *D. repens* DNA with *D. repens*-specific primers; 2 – a test sample with *D. repens*-specific primers; 3 – a positive control 2 with *D. immitis* DNA with *D. immitis*-specific primers; 4 – a test sample with *D. immitis*-specific primers.

ДНК-анализатора ABI PRISM 3130xl (Applied Biosystems, Inc., США). В ходе исследования определили наличие слабо деградированной ДНК, принадлежащей человеку мужского пола.

Приготовление ПЦР-смеси для проведения реакции осуществлялось с использованием набора реагентов для проведения ПЦР в реальном времени в присутствии красителя EVAGreen («СИНТОЛ», Россия). Идентификацию ДНК дирофилярий в препаратах проводили методом энзиматической амплификации на приборе «ДТ-прайм 5» («ДНК-Технология», Россия). Для постановки ПЦР подобраны и синтезированы оригинальные специфичные праймеры на фрагмент гена *COI* митохондриальной ДНК дирофилярий [находятся на стадии патентования, положительное решение №2021135820/10(075567) от 06.02.2022]. Конечная концентрация ионов магния составляла 2,5 мМ. Режимы амплификации: начальная денатурация при температуре 95°C в течение 5 мин, затем 45 циклов, включающие денатурацию при 95°C 10 с, отжиг при 60°C – 10 с, синтез при 72°C – 30 с. В качестве положительного контроля использовали морфологически подтвержденные гомогенаты нематод, содержащие ДНК *D. repens* и *D. immitis*, в качестве отрицательного – пробу без ДНК (рис. 4).

В результате амплификации с использованием праймеров, специфичных к фрагменту гена *COI* митохондриальной ДНК *D. repens*, происходило накопление продуктов ПЦР в пробирках, содержащих исследуемый образец и контрольную ДНК *D. repens*. При использовании праймеров, специфичных к фрагменту гена *COI* митохондриальной ДНК *D. immitis*, ампликоны образовались только в пробирке, содержащей контрольную ДНК *D. immitis* (рис. 4, 5). Таким образом, молекулярно-генетическими методами подтверждена видовая принадлежность нематоды к виду *D. repens*.

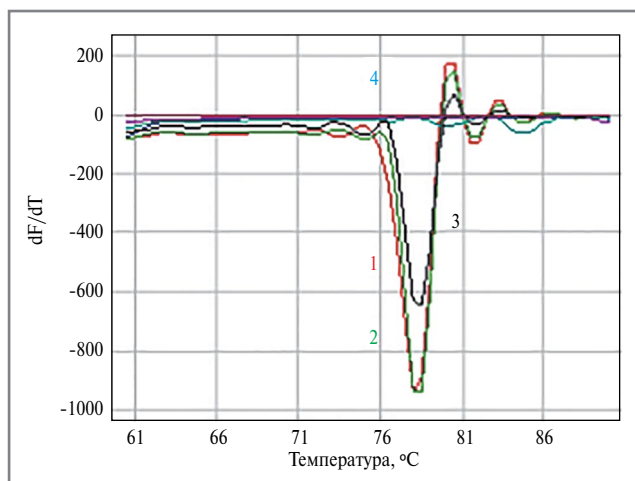


Рис. 5. Кривые плавления ампликонов: 1 – положительный контрольный образец 1, содержащий ДНК *D. repens* с праймерами, специфичными к *D. repens*; 2 – исследуемый образец с праймерами, специфичными к *D. repens*; 3 – положительный контрольный образец 2, содержащий ДНК *D. immitis* с праймерами, специфичными к *D. immitis*; 4 – исследуемый образец с праймерами, специфичными к *D. immitis*.

Fig. 5. Amplicon melting curves: 1 – a positive control sample 1 with *D. repens* DNA with primers specific to *D. repens*; 2 – a test sample with primers specific to *D. repens*; 3 – a positive control sample 2 with *D. immitis* DNA with primers specific to *D. immitis*; 4 – a test sample with primers specific to *D. immitis*.

Обсуждение

На территории Российской Федерации заболеваемость дирофиляриозом по многолетним данным в среднем составляет 0,1% на 100 тыс. населения. В последние годы отмечается расширение нозоареала подкожного дирофиляриоза на территории России, вплоть до 59° 53' с.ш. (г. Санкт-Петербург, г. Великий Новгород) [16–18]. Заражение человека, как правило, происходит в период максимальной активности комаров [19], обычно с июля по октябрь. В подавляющем большинстве случаев этиологическим фактором дирофиляриоза человека служит *D. repens*, инвазия человека *D. immitis* фиксируется крайне редко. Например, в 2016 г. описан случай обнаружения неполовозрелой самки дирофилярии у ребенка 14 мес в Московской области, не выезжавшего за пределы места жительства [20]. При морфологическом исследовании паразит идентифицирован как *D. immitis*. Однако авторы не использовали молекулярно-биологические методы для видовой идентификации нематоды.

Особенностью инвазии человека *D. repens* является преимущественная локализация нематод подкожно, наиболее часто – в области головы и шеи (до 70% случаев) [1, 21, 22], однако эти гельминты могут локализоваться и в других внутренних органах. В 2011–2015 гг. опубликованы работы, в которых сообщалось о случаях дирофиляриоза легких у человека в России, обусловленные инвазией *D. repens* [23, 24]. Случай обнаружения возбудителя подкожного дирофиляриоза в лимфатическом узле, идентифицированный морфологически и подтвержденный методом ПЦР, описан у жительницы г. Тюмени в 2019 г. [25].

Во многих случаях фотографии срезов нематод, представленные в публикациях, не позволяют выявить видо-специфические морфологические признаки гельминтов,

что приводит к сомнениям в обоснованности заключения о видовой принадлежности паразитов [12, 13].

Заключение

По результатам анализа литературных данных и собственных наблюдений, в отличие от дефинитивных хозяев у человека диروفиларии обоих видов могут паразитировать в различных органах и тканях. Так, *D. repens* обнаружены в легких [22, 23], а *D. immitis* – в подкожной клетчатке [19].

Морфологическая идентификация паразитов до вида, по мнению широкого круга исследователей, представляет определенные трудности и требует высокой профессиональной подготовки специалиста.

В клинической практике дифференциальная диагностика новообразований различной локализации является первостепенной задачей для врачей всех специальностей, поскольку выбор дальнейшей тактики по ведению больного напрямую зависит от правильно установленного диагноза, который основывается на данных лабораторных исследований.

В связи со сложностями диагностики диروفиларииоза при локализации паразитов во внутренних органах описание таких клинических случаев может являться дополнительным информационным инструментом для клиницистов, сокращающим путь к правильному диагнозу, а использование различных методов лабораторной диагностики – морфологического и ПЦР – позволяет существенно повысить точность диагностики и оптимизировать верификацию диагноза при новообразованиях различной локализации.

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. Исследование выполнено в рамках реализации государственного задания ФБУН «РостовНИИ микробиологии и паразитологии» МПН№121022600151-5 «Разработка новых молекулярно-генетических методик лабораторной диагностики возбудителей гельминтозов, мониторинг трансмиссивных гельминтозов (диروفилариоз)». Презэкстракционная обработка, выделение и оценка качества ДНК биологических образцов выполнены в рамках реализации государственного задания ЮНЦ РАН, групповой проект №122011900166-9.

Funding source. The study was supported by the Governmental. Task, assignment «Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology» (Rostov-on-Don, Russia) No. 121022600151-5 «Development of new molecular-genetic methods of laboratory diagnostics of pathogens of helminthiasis, monitoring of vector-borne helminthiasis (dirofilariasis)». Prepectoral conversion, separation and DNA quality assessment of biological samples were performed as part of the state task of Federal Research Center Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences (Rostov-on-Don, Russia) No. 122011900166-9.

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

КТ – компьютерная томография

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pampiglione S, Rivasi F. Human dirofilariasis due to *Dirofilaria* (Nochtiella) repens: An update of world literature from 1995 to 2000. *Parassitologia*. 2000;42(3-4):231-54. PMID:11686084
2. Otranto D, Dantas-Torres F, Brianti E, et al. Vector-borne helminths of dogs and humans in Europe. *Parasit Vectors*. 2013;6:16. DOI:10.1186/1756-3305-6-16
3. Cuervo PF, Fantozzi MC, Di Cataldo S, et al. Analysis of climate and extrinsic incubation of *Dirofilaria immitis* in southern South America. *Geospat Health*. 2013;8(1):175-81. DOI:10.4081/gh.2013.64
4. Akao N. Human dirofilariasis in Japan. *Trop Med Health*. 2011;39(1 Suppl. 2):65-71. DOI:10.2149/tmh.39-1-suppl_2-65
5. Simón F, Siles-Lucas M, Morchón R, et al. Human and animal dirofilariasis: The emergence of a zoonotic mosaic. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(3):507-44. DOI:10.1128/CMR.00012-12
6. Шуляк Б.Ф., Архипов И.А. Нематодозы собак (зоонозы, зооантропонозы). М.: Консо.Мед, 2010 [Shuliak BF, Arkhipov IA. Nematodozy sobak (zoonozy, zooantropozny). Moscow: Konso.Med, 2010 (in Russian)].
7. Pampiglione S, Rivasi F, Gustinelli A. Dirofilarial human cases in the Old World, attributed to *Dirofilaria immitis*: A critical analysis. *Histopathology*. 2009;54(2):192-204. DOI:10.1111/j.1365-2559.2008.03197.x
8. Bourguinat C, Keller K, Prichard RK, Geary TG. Genetic polymorphism in *Dirofilaria immitis*. *Vet Parasitol*. 2011;176(4):368-73. DOI:10.1016/j.vetpar.2011.01.023
9. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(34):13780-5. DOI:10.1073/pnas.0706625104
10. Atsumi E, Matsumoto H, Taira N, et al. Thirteen cases of pulmonary dirofilariasis in a single institution in Okinawa Island. *Virchows Arch*. 2019;475(3):335-40. DOI:10.1007/s00428-019-02614-9
11. McCall JW, Genchi C, Kramer LH, et al. Heartworm disease in animals and humans. *Adv Parasitol*. 2008;66:193-285. DOI:10.1016/S0065-308X(08)00204-2
12. Maxwell G, Sood J, Allpress S. An unexpected zoonosis: pulmonary dirofilariasis infection mimicking pulmonary neoplasm. *Respirol Case Rep*. 2019;7(8):e00484. DOI:10.1002/rcr2.484
13. Doltrário AB, Valim NC, Dellaspora EAPB, et al. Human pulmonary dirofilariasis with secondary myocarditis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52:e20180461. DOI:10.1590/0037-8682-0461-2018
14. Rivasi F, Boldorini R, Criante P, et al. Detection of *Dirofilaria* (Nochtiella) repens DNA by polymerase chain reaction in embedded paraffin tissues

- from two human pulmonary locations. *APMIS*. 2006;114(7-8):567-74. DOI:10.1111/j.1600-0463.2006.apm_423.x
15. Корниенко И.В., Харламов С.Г. Методы исследования ДНК человека. Выделение ДНК и ее количественная оценка в аспекте судебно-медицинского исследования вещественных доказательств биологического происхождения. Учебно-методическое пособие. Ростов н/Д.: ЮФУ, 2012 [Kornienko IV, Kharlamov SG. Metody issledovaniia DNK cheloveka. Vydelenie DNK i ee kolichestvennaia otsenka v aspekte sudebno-meditsinskogo issledovaniia veshchestvennykh dokazatel'stv biologicheskogo proiskhozhdeniia. Uchebno-metodicheskoe posobie. Rostov-na-Donu: IuFU, 2012 (in Russian)].
 16. Козлов С.С., Вецмадян О.Т., Алентьев С.А., Турицин В.С. Ультразвуковое исследование как эффективный метод диагностики подкожного дирофиляриоза человека. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016;97(2):101-4 [Kozlov SS, Vecmadyan OT, Mostovaya OT, Turicin VS. Ultrasonography as an effective diagnostic method for human subcutaneous dirofilariasis. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2016;97(2):101-4 (in Russian)]. DOI:10.20862/0042-4676-2016-97-2-101-104
 17. Росоловский А.П., Пьяных В.А., Игнатьева В.И., и др. Дирофиляриоз в Новгородской области. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2013;1:34-5 [Rosolovskii AP, P'ianykh VA, Ignat'eva VI, et al. Dirofilariasis in the Nizhny Novgorod Region. *Med Parazitol (Mosk)*. 2013;(1):34-5 (in Russian)]. PMID:23805487
 18. Ласкин А.В. Случай подкожного дирофиляриоза у больной, поступившей в хирургический стационар Санкт-Петербурга. *Инфекция и иммунитет*. 2012;2(1-2):369-70 [Laskin AV. A case of subcutaneous dirofilariasis in a patient admitted to a surgical hospital in St. Petersburg. *Infection and Immunity*. 2012;2(1-2):369-70 (in Russian)].
 19. Нагорный С.А., Ермакова Л.А., Думбадзе О.С., и др. Дирофиляриоз в Ростовской области. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2007;2:42-6 [Nagorny SA, Ermakova LA, Dumbadze OS, et al. Dirofilariasis in the Rostov region. *Medical Parasitology and Parasitic Diseases*. 2007;2:42-6 (in Russian)].
 20. Tumolskaya N, Pozio E, Rakova V, et al. Dirofilaria immitis in a child from the Russian Federation. *Parasite*. 2016;23:37. DOI:10.1051/parasite/2016037
 21. Ermakova L, Nagorny S, Pshenichnaya N, et al. Clinical and laboratory features of human dirofilariasis in Russia. *IDCases*. 2017;9:112-5. DOI:10.1016/j.idcr.2017.07.006
 22. Kalogeropoulos CD, Stefaniotou MI, Gorgoli KE, et al. Ocular dirofilariasis: A case series of 8 patients. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2014;21(4):312-6. DOI:10.4103/0974-9233.142267
 23. Бронштейн А.М., Малышев Н.А., Лучшев В.И., и др. Первый аутохтонный случай дирофиляриоза легких в России. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2011;16(3):50-3 [Bronshiteyn AM, Malyshev NA, Luchshev VI, et al. The first autochthonic case of pulmonary dirofilariasis in Russia. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*. 2011;16(3):50-3 (in Russian)]. DOI:10.17816/EID40599
 24. Бронштейн А.М., Малышев Н.А., Федянина Л.В., и др. Клинические маски дирофиляриоза легких и плевры: анализ собственных наблюдений и обзор литературы. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015;20(1):43-9 [Bronshiteyn AM, Malyshev NA, Fedyanina LV, et al. Clinical masks of pleuropulmonary dirofilariasis, a rare clinical presentation of dirofilariasis in Russia: A report of four cases and literature review. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*. 2015;20(1):43-9 (in Russian)].
 25. Ermakova L, Nagorny S, Kornienko I, et al. Description of the rare localization of Dirofilaria repens in human in the right inguinal lymph node. *IDCases*. 2021;23:e01010. DOI:10.1016/j.idcr.2020.e01010

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.05.2022



Клинический случай трехкратного лечения гепатита С при повторном заражении у ВИЧ-положительного пациента

А.В. Покровская^{✉1,2}, А.А. Попова¹

¹ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

В статье представлен клинический случай лечения гепатита С при неоднократной реинфекции у ВИЧ-положительного пациента. Несмотря на возможность излечения гепатита С современными противовирусными препаратами и длительного сохранения продолжительности и качества жизни пациента, остается риск повторного заражения. Данный случай демонстрирует необходимость усиливать профилактический и регулярный лабораторный скрининг на вирусные гепатиты среди населения для своевременного начала лечения и предотвращения новых случаев гепатита.

Ключевые слова: гепатит С, HCV, ВИЧ-инфекция, препараты прямого противовирусного действия

Для цитирования: Покровская А.В., Попова А.А. Клинический случай трехкратного лечения гепатита С при повторном заражении у ВИЧ-положительного пациента. Терапевтический архив. 2023;95(11):976–978. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202476

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

A clinical case of three times treatment of hepatitis C with repeated infection in HIV-positive patient. Case report

Anastasia V. Pokrovskaya^{✉1,2}, Anna A. Popova¹

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

The article presents a clinical case of hepatitis C treatment with repeated reinfection in an HIV-positive patient. Despite the possibility of hepatitis C cure with modern antiviral drugs and long-term duration and quality of patients' life, remains the risk of reinfection. It is necessary to intensify prevention and regular laboratory screening for viral hepatitis among all population in order to start treatment in time and prevent new cases of hepatitis.

Keywords: hepatitis C, HCV, HIV infection, direct-acting antivirals, direct-acting antivirals

For citation: Pokrovskaya AV, Popova AA. A clinical case of three times treatment of hepatitis C with repeated infection in HIV-positive patient. Case report. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(11):976–978. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202476

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, во всем мире хроническим гепатитом С страдают примерно 58 млн человек, при этом ежегодно происходит около 1,5 млн новых случаев инфицирования. В 2019 г. от гепатита С умерли приблизительно 290 тыс. человек, главным образом в результате цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1].

По расчетным данным в России в 2019 г. 4,5 млн человек имели хронический гепатит С [2]. По данным Росстата, в 2021 г. зарегистрирована 1 тыс. случаев острого гепатита С. В результате хронического гепатита С умерли около 1600 человек, а вследствие злокачественных новообразований печени и внутрипеченочных желчных протоков, неалкогольного фиброза и цирроза печени скончались примерно 48 тыс. граждан России [3].

Дополнительное негативное влияние на исход заболевания оказывает коинфекция вируса гепатита С (HCV, hepatitis

C virus) и ВИЧ-инфекции. На 31 декабря 2021 г. в России проживали 1 137 596 россиян с лабораторно подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции [4]. Распространенность HCV-инфекции среди ВИЧ-инфицированных лиц в России составляет 40–90% в зависимости от группы риска: среди мужчин, имеющих секс с мужчинами (МСМ), – 7–8%, больных гемофилией – 60–70%, потребителей инъекционных психоактивных веществ (ПАВ) – 80–90% [5].

Современные противовирусные препараты для лечения гепатита С позволяют полностью излечивать заболевание более чем в 95% случаев, однако охват лечением пока остается очень низким [1]. В России в 2020 г. лечение получили менее 1% всех людей с хронической HCV-инфекцией [2].

В 2016 г. Всемирная организация здравоохранения разработала и приняла глобальную стратегию сектора здравоохранения по борьбе с вирусными гепатитами, согласно

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Покровская Анастасия Вадимовна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. специализированного научно-исследовательского отд. по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии», доц. каф. инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: pokrovskaya_av@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2677-0404

Попова Анна Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. специализированного научно-исследовательского отд. по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». ORCID: 0000-0001-9484-5917

✉ **Anastasia V. Pokrovskaya.** E-mail: pokrovskaya_av@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2677-0404

Anna A. Popova. ORCID: 0000-0001-9484-5917

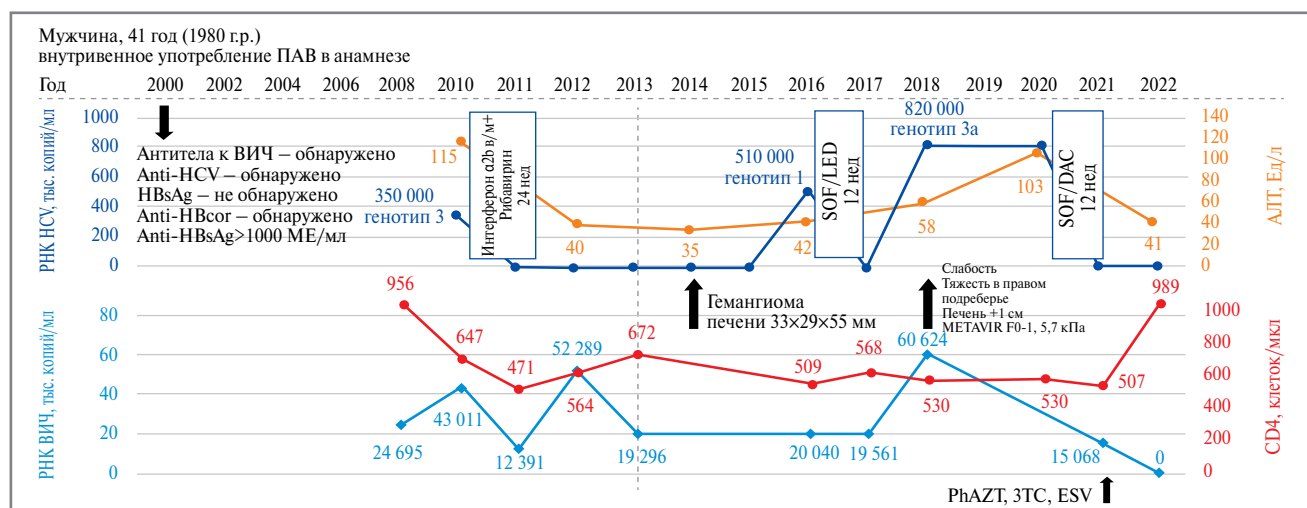


Рис. 1. Клинический случай наблюдения и лечения ВИЧ-позитивного пациента с неоднократной реинфекцией HCV.

Fig. 1. A clinical case of follow-up and treatment of an HIV-positive patient with repeated HCV reinfection.

которой для элиминации гепатита С необходимо к 2030 г. выявлять 90% всех случаев инфицирования HCV и пролечивать 90% всех диагностированных случаев [6].

Однако на пути к элиминации гепатита С можно столкнуться с рядом сложностей: длительное бессимптомное течение, коинфекция HCV и других парентеральных инфекций, низкая доступность обследования и лечения, особенно среди уязвимых групп населения (лица, употребляющие инъекционные ПАВ, лица, содержащиеся в местах лишения свободы, МСМ, секс-работники), а также возможность повторного заражения после эффективного лечения [7]. По данным метаанализа ряда исследований, частота реинфекции HCV составила 3,76 случая на 100 человеко-лет наблюдения среди людей, живущих с ВИЧ, 6,01 – среди МСМ и 3,29 – среди людей, употребляющих инъекционные ПАВ [8].

В статье представлен клинический случай наблюдения и лечения ВИЧ-позитивного пациента с неоднократной реинфекцией HCV (рис. 1).

Пациент А., мужчина, 1980 г.р. (41 г.). Антитела к ВИЧ впервые выявлены в 2000 г. при плановом медицинском обследовании в учебном заведении. При постановке на диспансерное наблюдение в клинко-диагностическое отделение СПИД ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» (КДО СПИД) в том же году обнаружены антитела к гепатиту С и маркеры перенесенного гепатита В (HBsAg – отрицательно, anti-HBcor – положительно, anti-HBsAg > 1000 МЕ/мл). Опportunистических инфекций и клинически значимых сопутствующих заболеваний не установлено. Пациенту поставлен диагноз «ВИЧ-инфекция, стадия 3 (субклиническая). Хронический гепатит С». Установлен наиболее вероятный путь инфицирования ВИЧ и вирусными гепатитами – парентеральное употребление ПАВ.

Первый курс лечения гепатита С проведен в 2010 г. под наблюдением врача-инфекциониста КДО СПИД. Пациент получил пегилированный интерферон α2b раз в неделю внутримышечно и рибавирин 1000 мг/сут ежедневно в течение 24 нед. Перед лечением концентрация РНК HCV в крови составляла $3,5 \times 10^5$ копий/мл, генотип 3, умеренное повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 115 Ед/л и аспартатаминотрансферазы – 66 Ед/л. Был получен устойчивый вирусологический ответ – РНК HCV не определялась в крови при обследовании через 24 и 48 нед после завершения курса лечения.

Показаний к началу антиретровирусной терапии (АРТ) у пациента на момент начала терапии гепатита С не было (CD4 – 647 клеток/мкл, 35%; РНК ВИЧ – 43 011 копий/мл) согласно действующим на тот период клиническим рекомендациям по лечению ВИЧ-инфекции [9].

В 2014 г. при рутинном ультразвуковом исследовании брюшной полости в рамках диспансерного наблюдения в КДО СПИД диагностирована гемангиома печени размером 33×29×55 мм. Пациент направлен на компьютерную томографию с контрастированием и консультацию хирурга. По результатам дообследования данных за злокачественное новообразование не выявлено, рекомендовано наблюдение.

При диспансерном наблюдении больных ВИЧ-инфекцией рекомендуется ежегодное обследование на серологические маркеры парентеральных гепатитов В, С и сифилиса [9]. Учитывая, что у пациентов с ранее установленным и пролеченным хроническим гепатитом С обнаружение anti-HCV иммуноглобулина G будет неинформативным, у данной группы лиц целесообразно определять РНК HCV качественную или количественную для исключения рецидива или реинфекции.

Пациент регулярно обследовался на РНК HCV после курса лечения, вирус не обнаруживался в течение 5 лет. Но на плановом визите у врача-инфекциониста КДО СПИД в 2016 г. в крови пациента выявлена РНК HCV – $5,1 \times 10^5$ копий/мл, генотип 1. При опросе пациент отрицал парентеральное употребление ПАВ и другие риски заражения HCV.

В декабре 2016 г. назначено лечение гепатита С препаратами прямого противовирусного действия ледипасвир/софосбувир в стандартной дозировке 400/90 мг ежедневно в течение 12 нед. Получен устойчивый вирусологический ответ. После завершения курса терапии гепатита С пациенту было предложено начало АРТ (CD4 – 547 клеток/мкл, 29%; РНК ВИЧ – 9561 копия/мл). Однако он отказался.

В 2018 г. пациент обратился к лечащему врачу КДО СПИД с жалобами на слабость, быструю утомляемость при физической нагрузке, тяжесть в правом подреберье. При осмотре выявлено увеличение печени +1 см по краю реберной дуги. Данных за ВИЧ-ассоциированные заболевания, фиброз печени (METAVIR F0-1, 5,7 кПа), гепатоцеллюлярную карциному, рост гемангиомы при дальнейшем обследовании не установлено. Основные показатели общего анализа крови в пределах нормы, АЛТ – 58 Ед/л, аспартатаминотрансфераза – 49 Ед/л, CD4 – 530 клеток/мкл, 34%; РНК ВИЧ – 60 624 копии/мл. При обследовании на вирусные гепатиты обнаружена РНК HCV –

8,2×10⁵ копий/мл, генотип 3а. Пациент сообщил, что эпизодически принимает внутривенно ПАВ. Был направлен на консультацию к наркологу и психотерапевту, но в дальнейшем отказался от визитов к ним.

Третий курс терапии гепатита С проводили под наблюдением врача-инфекциониста КДО СПИД с сентября 2020 г. В течение 12 нед пациент получал софосбувир/даклатасвир 400/60 мг 1 раз в сутки. На момент окончания курса лечения РНК HCV не обнаружена.

АРТ начали в феврале 2021 г. по схеме фосфазид/ламивудин 400/150 мг 2 раза в сутки и элсультавирин 50 мг/сут. Ранее пациент отказывался от АРТ. На момент начала лечения ВИЧ-инфекции CD4 – 507 клеток/мкл, 36%; РНК ВИЧ – 15 068 копий/мл.

На плановом визите в мае 2022 г. пациент клинически стабилен, продолжает АРТ (CD4 – 989 клеток/мкл, 45%; РНК ВИЧ меньше 50 клеток/мл), РНК HCV не обнаружена, основные показатели общего и биохимического анализов крови без значимых отклонений. Но пациент продолжает систематическое употребление ПАВ, в том числе парентерально.

Клинический случай демонстрирует сложность диагностики, наблюдения и лечения гепатита С у представителя уязвимой группы. Несмотря на возможность многократного эффективного лечения гепатита С современными противовирусными препаратами и длительного сохранения продолжительности и качества жизни пациента, остается риск реинфекции. Необходимо усиливать профилактику и регулярный лабораторный скрининг на вирусные гепатиты среди всех групп населения для своевременного начала лечения и предотвращения новых случаев гепатита.

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

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АРТ – антиретровирусная терапия

КДО СПИД – клиничко-диагностическое отделение СПИД ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии»

МСМ – мужчины, имеющие секс с мужчинами

ПАВ – психоактивные вещества

HCV (hepatitis C virus) – вирус гепатита С

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Всемирная организация здравоохранения. Гепатит С. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> Ссылка активна на 27.08.2022 [World Health Organization. Hepatitis C. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> Accessed: 27.08.2022 (in Russian)].
2. ИТРС ЕЕКА. Отчет: Результаты мониторинга закупок препаратов для лечения гепатита С в России в 2020 году. Режим доступа: <https://itpc-eeeca.org/2021/07/27/otchet-rezultaty-monitoringa-zakupok-preparatov-dlya-lecheniya-gepatita-s-v-rossii-v-2020-godu/> Ссылка активна на 27.08.2022 [ITPC EECA. Report: Results of monitoring the procurement of drugs for hepatitis C treatment in Russia in 2020. Available at: <https://itpc-eeeca.org/2021/07/27/otchet-rezultaty-monitoringa-zakupok-preparatov-dlya-lecheniya-gepatita-s-v-rossii-v-2020-godu/> Accessed: 27.08.2022 (in Russian)].
3. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Демография. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>. Ссылка активна на 27.08.2022 [Federal State Statistics Service (Rosstat). Demographics. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>. Accessed: 27.08.2022 (in Russian)].
4. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2021 г. Справка. Режим доступа: <http://www.hivruussia.info/dannye-po-vich-infektsii-v-rossii/> Ссылка активна на 27.08.2022 [HIV infection in the Russian Federation as of December 31, 2021. Reference. Available at: <http://www.hivruussia.info/dannye-po-vich-infektsii-v-rossii/> Accessed: 27.08.2022 (in Russian)].
5. ВИЧ-инфекция и СПИД (Серия «Национальное руководство»). 2-е изд., перераб. и доп. Под ред. В.В. Покровского. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020; с. 313-4 [VICH-infektsiia i SPID (Serii «Natsional'noe rukovodstvo»). 2-e izd., pererab. i dop. Pod red. VV Pokrovskogo. Moscow: GEOTAR-Media, 2020; p. 313-4 (in Russian)].
6. World Health Organization. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis, 2016–2021. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf>. Accessed: 27.08.2022.
7. Матиевская Н.В. Элиминация вирусных гепатитов: современные стратегии и проблемные вопросы. Журнал Гродненского государственного

го медицинского университета. 2019;17(6):621-9 [Matsiyevskaya NV. Elimination of viral hepatitis: current strategies and issues. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2019;17(6):621-9 (in Russian)]. DOI:10.25298/2221-8785-2019-17-6-621-629

8. Hosseini-Hooshyar S, Hajarizadeh B, Bajis S, et al. Risk of hepatitis C reinfection following successful therapy among people living with HIV: a global systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Lancet HIV*. 2022;9(6):e414-27. DOI:10.1016/S2352-3018(22)00077-7

9. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ. Национальное научное общество инфекционистов. 2019 г. Режим доступа: <http://www.hivruussia.info/metodicheskie-rekomendatsii-i-protokoly>. Ссылка активна на 28.08.2022 [Recommendations for the treatment of HIV infection and related diseases, chemoprevention of HIV infection. National Scientific Society of Infectious Diseases. 2019. Available at: <http://www.hivruussia.info/metodicheskie-rekomendatsii-i-protokoly>. Accessed: 28.08.2022 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.08.2022



OMNIDOCTOR.RU

Туберкулезная инфекция у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Клинические наблюдения

М.Ю. Тимановская¹, Ю.Р. Шайхтдинова¹, Е.Ю. Жулина¹, Д.С. Кулаков¹, А.В. Каграманова¹, О.В. Князев^{1,2}, А.И. Парфенов^{✉1}

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Туберкулез (ТБ) в большинстве случаев поражает легкие, но в 10–15% наблюдаются внелегочные поражения, диагностика которых затруднительна. Заболеваемость ТБ выше у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека и получающих иммуносупрессивную терапию, в частности у больных с воспалительными заболеваниями кишечника, которые нуждаются в длительном лечении цитостатиками и/или генно-инженерными биологическими препаратами. Симптомы кишечной формы ТБ не специфичны и могут проявляться хронической диареей, потерей веса, лихорадкой и асцитом. Дифференциальный диагноз включает болезнь Крона, злокачественные новообразования, периаппендикулярные абсцессы, иерсиниоз и др. Представляем несколько случаев из клинической практики, подчеркивающих клиническое сходство между кишечной формой ТБ и болезнью Крона, а также случаи, отражающие сложности ведения пациентов с латентной туберкулезной инфекцией и особенности выбора противовоспалительной терапии у больных с воспалительными заболеваниями кишечника.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, туберкулез, биологическая терапия

Для цитирования: Тимановская М.Ю., Шайхтдинова Ю.Р., Жулина Е.Ю., Кулаков Д.С., Каграманова А.В., Князев О.В., Парфенов А.И. Туберкулезная инфекция у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Клинические наблюдения. Терапевтический архив. 2023;95(11):979–984. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202489

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel diseases. Clinacal cases

Maria U. Timanovskaia¹, Yuliya R. Shaykhtdinova¹, Elena U. Zhulina¹, Dmitrii S. Kulakov¹, Anna V. Kagramanova¹, Oleg V. Knyzev^{1,2}, Asfold I. Parfenov^{✉1}

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology, Moscow, Russia

Abstract

In most cases tuberculosis (TB) affects the lungs, but 10–15% of patients have extrapulmonary TB localisations, that is difficult to diagnose. TB is more spread among patients having the human immunodeficiency virus and among those who receive immunosuppressive therapy, specifically in patients with inflammatory bowel disease requiring long-term treatment with immunosuppressants and/or biologics. The symptoms of intestinal TB are nonspecific and may include chronic diarrhea, weight loss, fever and ascites. Differential diagnosis includes Crohn's disease, malignant neoplasms, periappendiceal abscesses, yersiniosis, etc. The article presents cases showing similarity of the intestinal form of TB with Crohn's disease, complexity dealing, diagnosing and treating patients with inflammatory bowel disease also having latent tuberculosis infection.

Keywords: ulcerative colitis, Crohn's disease, tuberculosis, biologics

For citation: Timanovskaia MU, Shaykhtdinova YuR, Zhulina EU, Kulakov DS, Kagramanova AV, Knyzev OV, Parfenov AI. Tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel diseases. Clinical cases. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(11):979–984. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202489

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Парфенов Асфольд Иванович** – д-р мед. наук, проф., зав. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

Тимановская Мария Юрьевна – мл. науч. сотр. отделения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-7937-2346

Шайхтдинова Юлия Рамилевна – ординатор отделения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0009-0005-0482-8555

Жулина Елена Юрьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-3479-2299

Кулаков Дмитрий Сергеевич – мл. науч. сотр. отделения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-0855-5217

Каграманова Анна Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-3818-6205

Князев Олег Владимирович – д-р мед. наук, зав. отделением воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. научно-образовательного отд. ФГБУ «НИМЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих». ORCID: 0000-0001-7250-0977

✉ **Asfold I. Parfenov.** E-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

Maria U. Timanovskaia. ORCID: 0000-0002-7937-2346

Yuliya R. Shaykhtdinova. ORCID: 0009-0005-0482-8555

Elena U. Zhulina. ORCID: 0000-0003-3479-2299

Dmitrii S. Kulakov. ORCID: 0000-0002-0855-5217

Anna V. Kagramanova. ORCID: 0000-0002-3818-6205

Oleg V. Knyzev. ORCID: 0000-0001-7250-0977

Введение

Туберкулез (ТБ) является серьезной проблемой здравоохранения. В 2016 г. он вошел в десятку основных причин смерти во всем мире [1]. Заболеваемость ТБ высока в большинстве стран Азиатско-Тихоокеанского региона и стран Африки, на их долю приходится 56% новых случаев. Один из самых высоких показателей ТБ в Европе в 2016 г. оказался в Румынии (79,7 случая на 100 тыс. населения) [2].

В Российской Федерации отмечают стабильное снижение заболеваемости и смертности от ТБ. Так, в период с 2010 по 2019 г. показатель заболеваемости ТБ в России снизился в 1,9 раза, и в 2021 г. Всемирная организация здравоохранения исключила ее из списка стран с высоким бременем ТБ [3].

По данным этой организации, внелегочные формы ТБ составляют 10–15% от общего числа случаев ТБ, а кишечная форма – 2% [4]. Частота ошибок диагностики внелегочных форм в 2015 г. достигала 50–70% в странах, эндемичных по ТБ [5]. Учитывая многообразие клинических проявлений внелегочных форм ТБ, диагностика их остается сложной и нередко осуществляется специалистами, не имеющими опыта работы с подобными пациентами [6].

Больные с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) находятся в группе высокого риска по развитию туберкулезной инфекции (ТИ), что связано с необходимостью длительного или пожизненного применения иммуносупрессивной терапии. Согласно обновленному руководству Европейской организации по изучению болезни Крона и колита (ЕССО) по оппортунистическим инфекциям у пациентов с ВЗК все препараты, применяемые для лечения язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК), обладают иммуносупрессивным действием, степень которого зависит от дозы и длительности приема [7]. Исключение составляют лишь препараты аminosалициловой кислоты (5-АСК) и ведолизумаб. Последний имеет селективную иммуносупрессию.

Особо высоким риском ТБ обладают генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в первую очередь ингибитор фактора некроза опухоли α (ФНО- α), ключевой медиатор гранулематозного воспаления. Блокирование ФНО- α нарушает процесс формирования гранулем, что приводит к недостаточному ограничению очагов ТИ и способствует генерализации процесса [8].

В 2016 г. D. Carpio и соавт. изучили когорту из 50 больных с ВЗК и ТИ, получавших терапию препаратами анти-ФНО- α . Авторы установили, что средняя медиана появления первых симптомов ТИ составляла 155 дней после первого введения анти-ФНО- α , несмотря на соблюдение рекомендованных профилактических мер (рентгенологическое исследование легких и кожный туберкулиновый тест 2 раза в год). У 40% пациентов обнаружен активный ТБ легких, у 34% – диссеминированный ТБ и у 26% – ТБ внелегочной локализации. У 18% пациентов ТБ развился через 3–5 лет после начала лечения. Авторы сделали вывод о необходимости диагностики ТИ в течение 5 лет после окончания использования анти-ФНО- α [9]. Согласно систематическому обзору T. Kucharzik и соавт. комбинация анти-ФНО-препаратов с метотрексатом или азатиоприном приводит к 13-кратному увеличению риска реактивации ТБ по сравнению с монотерапией анти-ФНО- α -препаратами [7].

Согласно российским национальным клиническим рекомендациям по фтизиатрии скринингу на латентную туберкулезную инфекцию (ЛТИ) подлежат лица детского и подросткового возраста, а также взрослое население в группах высокого риска. Лица с ЛТИ должны обследоваться 2 раза в год по меньшей мере в течение 5 лет с момента

установления ЛТИ, что связано с высоким риском развития активного ТБ именно в этот период времени [10].

В 2018 г. К.С. Фролова и С.Е. Борисов сообщили о результатах наблюдения 167 пациентов с ВЗК в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом» после начала терапии препаратами анти-ФНО- α . У 10 (6%) из них развился активный ТБ, ЛТИ – у 15 человек (9%) [8].

Ежегодно в отделении патологии кишечника ГБУЗ «МНПЦ им. А.С. Логинова» получают лечение более 1500 больных с ВЗК, из которых 40% (более 600 человек) – ГИБП. В 2022 г. ТИ диагностировали у 7,2% больных на фоне биологических препаратов разных классов. Руководствуясь национальными рекомендациями, мы проводим скрининг на ЛТИ всем первичным пациентам в дебюте ВЗК, а также перед началом терапии тиапуринами, ГИБП и большинству больных перед курсом системных глюкокортикостероидов. При этом каждые 6 мес повторяем обследование пациентов, получающих биологическую терапию. Скрининг включает диаскинтест (ДСТ) и рентгенологическое исследование органов грудной клетки (ОГК) – цифровую флюорографию/рентгенографию (РГ) или компьютерную томографию (КТ). Благодаря строгому соблюдению алгоритма обследования, активному привлечению специалистов мультидисциплинарной команды Центра в большинстве случаев удается своевременно диагностировать ЛТИ, ТБ легких, а также внелегочные формы ТБ и направлять пациентов к специалисту – фтизиатру – для проведения специфической терапии.

Представляем клинические наблюдения шести больных с ВЗК с выявленной ТИ.

Клинические наблюдения

1. Пациент Г., 31 г., в 2017 г. перенес резекцию верхней доли правого легкого по поводу туберкулемы с распадом и получал противотуберкулезную терапию с положительным эффектом. В 2019 г. после ее завершения у больного обнаружен левосторонний ЯК. Длительное время получал комбинированную базисную терапию пероральными и ректальными формами препаратов 5-АСК. В 2021 г. зафиксирована умеренная активность заболевания, несмотря на приверженность пациента лечению. Учитывая недостаточный эффект от базисной терапии, невозможность применения гормонов и тиапуринов, начали лечение высокоселективным препаратом – ингибитором $\alpha 4\beta 7$ -интегрина – ведолизумабом. Через 6 мес при обследовании зафиксирована первичная неэффективность ведолизумаба (индекс Мейо 7 баллов – среднетяжелая атака). Провели смену препарата на ингибитор интерлейкина-12 и 23 – устекинумаб. В результате достигнута клиничко-эндоскопическая ремиссия ЯК, биологическая терапия продолжается, данных за активацию ТБ нет.

2. Пациентка С. 69 лет, наблюдается по поводу БК с 1991 г., когда при диагностической лапароскопии в связи с подозрением на острый аппендицит обнаружен инфильтрат правой подвздошной области, стеноз баугиниевой заслонки. Выполнена илеоцекальная резекция. В течение длительного времени принимала препараты 5-АСК. В 2019 г. при эндоскопическом обследовании выявлена БК в фазе язв, формирование тонко-толстокишечного свища (индекс Харви-Брэдшоу 12 – среднетяжелая атака). Учитывая тяжелое течение БК, после успешного скрининга на ЛТИ начата терапия препаратом анти-ФНО- α – цертолизумаба пэгол. В 2020 г. зафиксировали его вторичную неэффективность и произвели смену терапии на ингибитор ФНО- α – адалимумаб. При очередном обследовании в 2021 г. обнаружен положительный ДСТ (гиперемия 1,5 см в диаметре, T-Spot. ТВ – положительный, 12/20). При анализе мокроты кислото-



Рис. 1. КТ ОГК. Диссеминированный ТБ легких у пациента М. Многочисленные мелкие очаги в легких, увеличенные медиастинальные лимфатические узлы.

Fig. 1. CT scan of thoracic organs: Disseminated pulmonary tuberculosis in patient M. Numerous small lesions in the lungs, increased mediastinal lymph nodes.

устойчивые микобактерии (КУМ) не обнаружены. При КТ ОГК – легкие без очаговых и инфильтративных изменений. Пациентка консультирована фтизиатром. Результаты исследований расценены как ЛТИ, данных за активный ТБ легких нет. Терапия препаратами анти-ФНО- α противопоказана. Проведен превентивный курс – изониазид в комбинации с пиразинамидом, 42 дозы. При контрольном лабораторном обследовании T-Spot.TB – отрицательный (3/20). В 2022 г. начата терапия ведолизумабом. Достигнута клинко-эндоскопическая ремиссия БК, данных за реактивацию ЛТИ нет.

3. Пациент М. 54 лет, в 2004 г. перенес экстренную илеоцекальную резекцию из-за кишечной непроходимости. Установлен диагноз БК в форме илеоколита, подтвержденный гистологически. В качестве противорецидивной терапии принимал азатиоприн. После исключения ТИ (ДСТ – отрицательный, РГ ОГК – без патологии) назначен цертолизумаб пэгол. Через 2 мес появилась лихорадка до 39°C, потливость, выраженная общая слабость, непродуктивный кашель. По данным КТ в легких выявлены множественные очаги 1–2 мм, лимфаденопатия средостения; множественные очаги в селезенке от 3 до 19 мм, слабо накапливающие контраст. Анализ крови: лейкоцитоз $13,2 \times 10^9/\text{л}$, скорость оседания эритроцитов 86 мм/ч, С-реактивный белок 292 мг/л. Мазок на SARS-CoV-2 – отрицательный. При эзофагогастродуоденоскопии и колоноилеоскопии данных за рецидив БК не получено. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) биоптата слизистой оболочки толстой кишки: ДНК *Mycobacterium tuberculosis* не обнаружена. Терапия антибиотиками широкого спектра оказалась не эффективной. При КТ отрицательная динамика: увеличение количества и размеров очаговых поражений в легких и селезенке до 15 мм, лимфоузлы представлены конгломератами до 25 мм (**рис. 1**). Повторный ДСТ – положительный (гиперемия 10 мм). Выполнен T-Spot.TB – результат положительный. Установлен диагноз «гематогенно-диссеминированный ТБ». Пациент переведен в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом», где проведена противотуберкулезная терапия. Вышеописанные симптомы регрессировали. При госпитализации в отделение патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» в декабре 2022 г. данных за рецидив БК не получено. Пациенту назначен ведолизумаб в качестве поддерживающей противорецидивной терапии БК.

4. Пациентка 3. 47 лет, в 2021 г. поступила в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» в тяжелом состоянии с болевым абдоминальным синдромом, частым жидким стулом. Жалобы постепенно прогрессировали на протяжении года. В приемном отделении выполнена обзорная РГ органов брюшной полости (ОБП). Обнаружены признаки тонко-толстокишечной непроходимости. По данным ультразвукового исследования ОБП установлены эхопризнаки инфильтрата с возможным абсцедированием в правой подвздошной области, тонкокишечной непроходимости, свободной жидкости в брюшной полости. При КТ ОГК очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено, но обнаружены поствоспалительные изменения – фиброателектаз в S_{VIII} левого легкого и двусторонняя аксиллярная лимфаденопатия. Лабораторно отмечалась белково-энергетическая недостаточность (альбумин 25 г/л), нарушение электролитного баланса (натрий 134,4 ммоль/л, хлор 96,4 ммоль/л), железодефицитная анемия (гемоглобин 90 г/л, эритроциты $3,68 \times 10^6/\text{мкл}$, железо 2,1 мкмоль/л, ферритин 10 мкг/л). ДСТ – отрицательный. Установлен предварительный диагноз «БК, тяжелая атака». Начата терапия антибактериальными препаратами (ципрофлоксацин, эртапенем), коррекция водно-электролитных, белково-энергетических нарушений, железодефицитной анемии. Несмотря на проводимую терапию, отмечалось ухудшение состояния: нарастала одышка, интоксикации, отеки нижних конечностей, снижение диуреза. Прогрессировали гипоальбуминемия (до 22,8 г/л), синдром системной воспалительной реакции: лейкоциты до $10,94 \times 10^9/\text{л}$, С-реактивный белок до 121,41 мг/л, прокальцитонин 73,1 нг/мл.

Проведено экстренное хирургическое лечение. При ревизии ОБП во всех отделах петли тонкой кишки покрыты налетом фибрина, париетальная и висцеральная брюшина, в том числе и поверхность печени, покрыты миллиарными множественными, местами сливными, белесоватыми очагами, плотными при пальпации, т.е. картина распространенного серозно-фибринозного перитонита (**рис. 2**). Выполнена резекция петель подвздошной кишки, илеоцекального угла, вскрыты абсцессы малого таза и брыжейки тонкой кишки, проведены санация брюшной полости и формирование концевых илео-асцендостом. В асцитической жидкости обнаружена *M. tuberculosis complex*. Морфологическое исследование операционного материала выявило в стенке слепой и подвздошной кишки хроническое продуктивное воспаление с образованием множества эпителиоидно-клеточных гранул с наличием гигантских многоядерных клеток типа Пирогова–Лангханса, большинство из которых с абсцедированием, а также изъязвление слизистой оболочки и образование сквозных дефектов до висцеральной брюшины с нейтрофильной инфильтрацией, фиброзом и наложением фибрина на поверхности брюшины. В лимфатических узлах имелись эпителиоидно-клеточные гранулемы с участками казеозного некроза и наличием гигантских многоядерных клеток типа Пирогова–Лангханса. Морфологическая картина с учетом результатов ПЦР-исследования асцитической жидкости характерна для ТБ слепой и подвздошной кишки, ТБ лимфатических узлов брыжейки, с развитием перфорации кишки и формированием разлитого фибринозного перитонита (**рис. 3**). Позже пациентка сообщила, что год назад у нее диагностирована ВИЧ-инфекция (антитела ВИЧ 1, 2 + антиген р24 положительные), антиретровирусную терапию не получала. Совместно с фтизиатром и инфекционистом сформулирован диагноз «ВИЧ-инфекция, ТБ кишечника и брыжейки, тазовый локальный перитонит».

Пациентка переведена в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом», где вскоре скончалась.

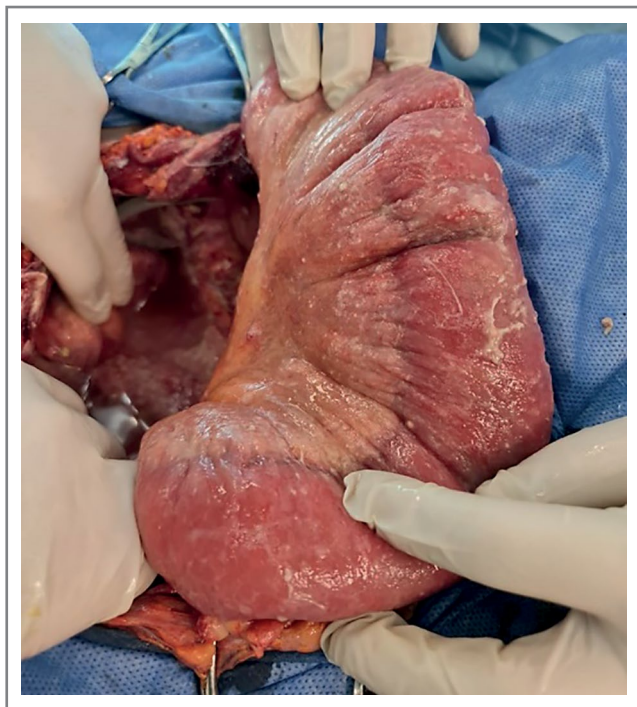


Рис. 2. Петли тонкой кишки, покрытые налетом фибрина, париетальная и висцеральная брюшина с милярными множественными белесоватыми очагами, плотными при пальпации.

Fig. 2. Small intestine loops, covered with fibrin, parietal and visceral peritoneum, with mylar multiple whitish lesions, dense in palpation.

5. Пациентка Ш. 67 лет, более 30 лет (с 1987 г.) наблюдалась с диагнозом «ревматоидный артрит, ревматоидный фактор положительный, антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду положительные, системная склеродермия, лимитированная форма хронического течения, синдром Рейно».

Пациентка регулярно принимала Метипред 8 мг, Плаквенил 200 мг. С ноября 2021 г. ее стали беспокоить боли в нижних отделах живота, которые самостоятельно купировала приемом спазмолитиков. В связи с нарастающим абдоминальным болевым синдромом в мае 2022 г. пациентка госпитализирована в отделение патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». При поступлении обращали на себя внимание гипопропротеинемия (общий белок 57 г/л, альбумин 31,9 г/л), анемический синдром (гемоглобин 67 г/л, эритроциты $3,44 \times 10^6$ /мкл), синдром системной воспалительной реакции (скорость оседания эритроцитов 91 мм/ч, С-реактивный белок 66,45 мг/л), ДСТ – отрицательный. При КТ ОГК обнаружена картина множественных очагов в легких, которые объяснялись поствоспалительными проявлениями перенесенной новой коронавирусной инфекции в ноябре 2021 г. и марте 2022 г. При колоноскопии обнаружено полициркулярное изъязвление баугиниевой заслонки размерами 3,5–4,0 см с неглубоким дном, подрытыми краями. Просвет терминального отдела подвздошной кишки сужен до 8 мм. Гистологическое исследование показало хроническое продуктивное воспаление с изъязвлением слизистой оболочки и развитием грануляционной ткани. Опухолевого роста в пределах исследованного материала не обнаружено. При КТ-энтерографии выявлено утолщение стенок подвздошной кишки до 9–10 мм со слоистым накоплением кон-

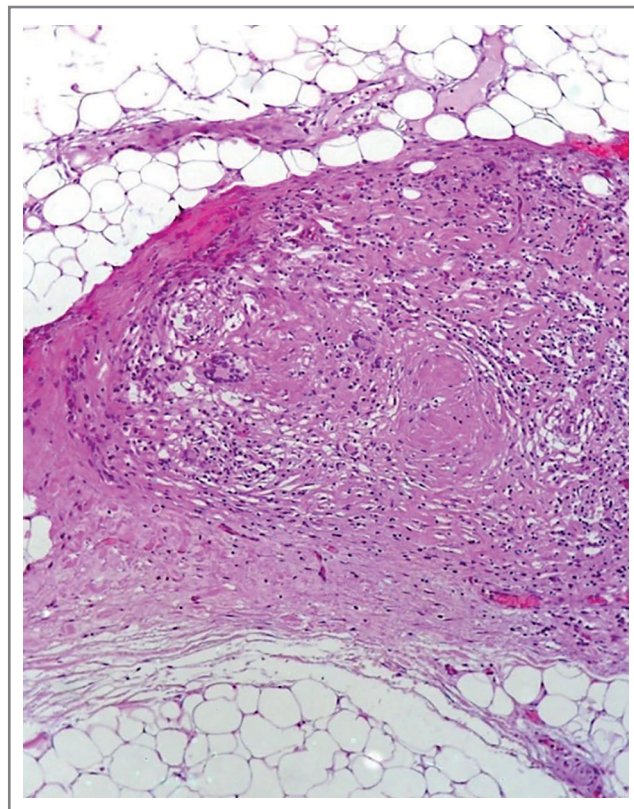


Рис. 3. Казеозные гранулемы в брыжейке подвздошной кишки.

Fig. 3. Caseous granulomas in the mesoileum.

трастного препарата, сужение просвета до нитевидного на уровне илеоцекального клапана, утолщение стенок слепой кишки с уплотнением окружающей клетчатки.

Проведен общепольничный консилиум, решено выполнить илеоцекальную резекцию. Однако после колоноскопии у пациентки поднялась температура до 39°C, появилась ночная потливость и потеря аппетита. По данным КТ ОГК обнаружены признаки очагово-инfiltrативных изменений в легких, появились зоны консолидации и перибронхиальных очагов в S_x правого легкого. Повышались маркеры воспаления. Анализ T-Spot.TB – сомнительный. Учитывая выявленные изменения, высокий риск развития септических осложнений и сопутствующую патологию, от оперативного лечения решено воздержаться. Принято решение о проведении повторной колоноскопии с биопсией для выполнения ПЦР ДНК *M. tuberculosis*. В области баугиниевой заслонки и медиальной стенки слепой кишки определялось опухолевое инфильтративно-язвенное образование с бугристыми краями. Устье заслонки вовлечено в опухолевый процесс, непроходимо для аппарата. Взят материал для гистологического исследования с использованием методики глубокой лестничной биопсии. В биоптате методом ПЦР обнаружена ДНК *M. tuberculosis*. Выполнена также бронхоскопия, в бронхоальвеолярном лаваже КУМ не обнаружены. Консультирована фтизиатром. Установлен диагноз «генерализованный ТБ: диссеминированный ТБ легких, фаза инфильтрации, МБТ(-). ТБ подвздошной кишки, МБТ(+))». Пациентка переведена в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом» для проведения оперативного вмешательства и специфической терапии. Однако от хирургического лечения отказалась и продолжает лечение под наблюдением фтизиатра.

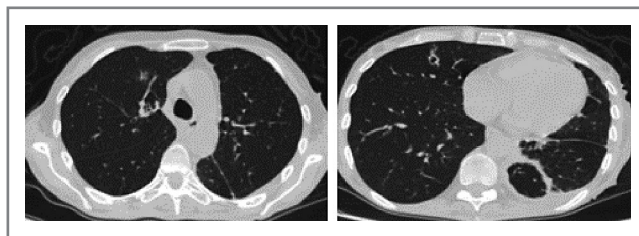


Рис. 4. КТ ОГК: очаговые изменения легких с деструкцией у пациентки О.

Fig. 4. CT scan of the thoracic organs: focal changes of the lungs with destruction in the patient O.

6. Пациентка О. 69 лет, с 2017 г. наблюдается в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» с БК тонкой кишки. В связи с неэффективностью азиопрена с апреля 2020 г. инициирована терапия препаратом цертолизумаб пэгол. Предварительно исключена ТИ по данным РГ ОГК и ДСТ. После первого введения цертолизумаба пэгол развилась нежелательная реакция в виде удушья и тахикардии. Препарат отменен. Спустя 4 мес начата терапия ведолизумабом с положительным эффектом. В мае 2021 г. у больной повысилась температура тела до 40°C. По данным КТ ОГК в легких выявлены очаги с деструкцией, левосторонний плеврит, в мокроте обнаружены КУМ (рис. 4). Установлен диссеминированный ТБ легких в фазе инфильтрации и распада. Назначена противотуберкулезная терапия (этамбутол, пиразинамид, изониазид, 61 доза). Ведолизумаб отменен. В последующем пациентка продолжила лечение месалазином 4 г/сут, ремиссия БК сохраняется по настоящее время.

Обсуждение

В России длительное время не существовало единой концепции диагностики и лечения ЛТИ, и только в 2016 г. впервые опубликованы соответствующие рекомендации [10], которые существенно помогли повысить уровень ведения пациентов с высоким риском активации ЛТИ.

Как сказано выше, ТИ выявлена у 7,2% больных, получавших биологические препараты разных классов в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Приведенные клинические наблюдения показывают, что практикующие врачи должны знать о факторах риска этого заболевания, поскольку одно только предположение о ТБ является первым и наиболее важным шагом на пути ранней диагностики его внелегочных форм. Чаще всего у пациентов с ВЗК ТБ протекает в латентной форме, описанной у пациентки С. (клиническое наблюдение 2), что подчеркивает необходимость своевременного проведения скрининга. Это одна проблема.

Другую проблему при диагностике ТИ у пациентов с ВЗК создают ложноотрицательные значения ДСТ. Они формируются на фоне иммуносупрессии и ВИЧ-инфекции, что продемонстрировано в описании клинических наблюдений 4 и 5. По данным R. Nouben и соавт. примерно один из 12 больных с впервые выявленной ТИ оказывается инфицированным ВИЧ [11]. В среднем 30% пациентов с ВИЧ/СПИД умирают непосредственно от ТБ. У пациентов с ВИЧ-инфекцией проведение ДСТ целесообразно, как только количество клеток CD4 превысит 200 клеток/мкл, так как при меньшем количестве вероятен ложноотрицательный результат [11]. Чувствительность ДСТ при наличии ВИЧ-инфекции составляет 78,2%, а при ее отсутствии – 85,7% [12]. Зачастую единственными симптомами ТБ являются длительные боли в животе без четкой локализации и неустойчивый стул. Поэтому необходимо проводить дифференциальный диагноз

с ВИЧ-ассоциированной энтеропатией, которая является диагнозом исключения. В клинически трудных ситуациях целесообразно использовать дополнительно квантифероновый или T-Spot.TB тесты.

Существенно повышает уровень диагностики ТИ выполнение ПЦР на ДНК *M. tuberculosis*. В ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» это исследование проводится всем пациентам при первичной диагностике и при рецидиве ВЗК. Анализ осуществляется в биоптатах, полученных во время колоноилеоскопии из наиболее измененных участков кишечника. Так, в период с января 2022 по май 2023 г. исследованы 464 пробы биопсийного материала кишечника методом ПЦР, из которых 6 оказались положительными.

Понимание аспектов безопасности терапии ВЗК важно для достижения и поддержания ремиссии, минимизации рисков, устранения побочных эффектов и осложнений при их возникновении [13]. В этом контексте представляют интерес данные, свидетельствующие, что риск реактивации ТБ при ВЗК ниже при лечении ведолизумабом и устекинумабом по сравнению с другими ГИБП [14–16]. М. Choi и соавт. предлагают рассматривать эти препараты в качестве оптимального выбора для больных с ВЗК в странах, где бремя ТБ является значительным [17].

Согласно обзору R. Banerjee и соавт. в период с 2016 по 2018 г. в странах Азии, эндемичных по ТБ, зарегистрировано всего 7 случаев развития ТБ на фоне терапии ведолизумабом во время клинических исследований и в постмаркетинговых условиях за более чем 110 тыс. пациенто-лет [14]. Несмотря на приведенные данные о высоком профиле безопасности анти-α4β7-интегринов, клиническое наблюдение 6 демонстрирует развитие активного ТБ легких в процессе терапии селективным биологическим препаратом ведолизумабом. Тем не менее в данном случае нельзя исключить влияния ранее проведенного лечения препаратом из группы анти-ФНО-α, поскольку, по данным D. Cargio и соавт., развитие ТИ наблюдалось у пациентов даже спустя несколько лет после завершения лечения [9]. К тому же накопленные сведения весьма ограничены, поэтому требуется анализировать каждый случай развития ТИ у больных с ВЗК.

Заключение

Решение о проведении превентивного противотуберкулезного лечения больному с ВЗК необходимо принимать совместно с фтизиатром. Адекватное решение в 4 раза снижает риск развития активного ТБ у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию.

При выявлении активного ТБ терапия препаратами анти-ФНО-α должна быть отменена. После окончания лечения ТБ предпочтение следует отдавать селективным биологическим препаратам. Вопрос о возобновлении лечения анти-ФНО-α остается поводом для дискуссий.

ТБ остается серьезной проблемой у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, поскольку почти 1/2 случаев заболевания ТБ связана с несоблюдением рекомендаций, практикующие клиницисты должны информировать пациентов о рисках и придерживаться национальных рекомендаций по скринингу ТИ.

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 the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота
БК – болезнь Крона
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ДСТ – диаскинтест
КТ – компьютерная томография
КУМ – кислотоустойчивые микобактерии
ЛТИ – латентная туберкулезная инфекция
МБТ – *M. tuberculosis*

ОБП – органы брюшной полости
ОГК – органы грудной клетки
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РГ – рентгенография
ТБ – туберкулез
ТИ – туберкулезная инфекция
ФНО-α – фактор некроза опухоли α
ЯК – язвенный колит

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yavuz A, Toksöz Yıldırım AN, Akan K, Tuncer I. A Never-Ending Challenge: Intestinal Tuberculosis or Inflammatory Bowel Disease. *Cureus*. 2021;13(7):e16282. DOI:10.7759/cureus.16282
2. Van der Werf MJ, Zellweger JP. Impact of migration on tuberculosis epidemiology and control in the EU/EEA. *Euro Surveill*. 2016;21(12). DOI:10.2807/1560-7917.ES.2016.21.12.30174
3. Министр здравоохранения РФ Михаил Мурашко: Заболеваемость туберкулезом в РФ удерживается на историческом минимуме, 24 марта 2022 г. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/03/24/18525-ministr-zdravooxraneniya-rf-mihail-murashko-zabolevaemost-tuberkulezom-v-rf-uderzhivaetsya-na-istoricheskom-minimуме>. Ссылка активна на 13.11.2023 [Ministr zdravookhraneniia RF Mikhail Murashko: Zabolevaemost' tuberkulezom v RF uderzhivaetsia na istoricheskom minimume, 24 marta 2022 g. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/03/24/18525-ministr-zdravooxraneniya-rf-mihail-murashko-zabolevaemost-tuberkulezom-v-rf-uderzhivaetsya-na-istoricheskom-minimуме>. Accessed: 13.11.2023 (in Russian)].
4. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization, 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: Global tuberculosis report 2020 (who.int). Accessed: 28.06.2021.
5. Сюнякова Д.А. Особенности эпидемиологии туберкулеза в мире и в России в период 2015–2020 гг. Аналитический обзор. Социальные аспекты здоровья населения. 2021;67(3):11 [Syunyakova DA. Features of the epidemiology of tuberculosis in the world and in Russia in the period 2015–2020. Analytical survey. *Social'nye aspekty zdorov'a naselenia=Social Aspects of Population Health*. 2021;67(3):11 (in Russian)]. DOI:10.21045/2071-5021-2021-67-3-11
6. Князев О.В., Каграманова А.В., Фадеева Н.А., и др. Трудности дифференциальной диагностики туберкулеза кишечника и болезни Крона. Клиническое наблюдение. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):287-90 [Knyazev OV, Kagramanova AV, Fadeeva NA, et al. Difficulties in differential diagnosis tuberculosis and Crohn's disease. Case report. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):287-90 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.5.201760
7. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2021;15(6):879-913. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjab052
8. Фролова К.С., Борисов С.Е. Риск развития туберкулеза у больных с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ИФНО-α. *Колонпроктология*. 2018;(1):49-56 [Frolova KS, Borisov SE. Risk of developing active TB in IBD patients treated with anti-TNF. *Kolonproktologia*. 2018;(1):49-56 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2018-0-1-49-56
9. Carpio D, Jauregui-Amezaga A, de Francisco R, et al; GETECCU. Tuberculosis in Anti-Tumour Necrosis Factor-treated Inflammatory Bowel Disease Patients After the Implementation of Preventive Measures: Compliance With Recommendations and Safety of Retreatment. *J Crohns Colitis*. 2016;10(10):1186-93. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjw022
10. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации. Под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 [Ftiziatriia. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. Pod red. PK Iablonskogo. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian)].
11. Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med*. 2016;13(10):e1002152. DOI:10.1371/journal.pmed.1002152
12. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: Global Tuberculosis Report 2022 (who.int). Accessed: 13.11.2023.
13. Слогоцкая Л.В., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., и др. Чувствительность и специфичность Диаскинтеста при внегочной локализации туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией и без нее. *Иммунология*. 2011;32(3):116-9 [Slogotskaya LV, Filippov AV, Kochetkov YaA, et al. The efficacy of application of Diaskintest in patients presenting with extrapulmonary localization of tuberculosis and concomitant HIV infection or without it. *Immunologiya*. 2011;32(3):116-9 (in Russian)].
14. Тарасова Л.В., Бусалаева Е.И., Цыганова Ю.В., и др. Опыт применения ведолизумаба при язвенном колите (клинический случай). *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(3):77-82 [Tarasova LV, Busalaeva EI, Tsyganova YuV, et al. Vedolizumab in ulcerative colitis: clinical case. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology*. 2020;9(3):77-82 (in Russian)]. DOI:10.17116/dokgastro2020903177
15. Banerjee R, Ali RAR, Wei SC, Adsul S. Biologics for the Management of Inflammatory Bowel Disease: A Review in Tuberculosis-Endemic Countries. *Gut Liver*. 2020;14(6):685-98. DOI:10.5009/gnl19209
16. Kim K, Jo KW, Shim TS, et al. Frequency of Positive Conversion of Interferon-Gamma Release Assay Results Among Patients With Inflammatory Bowel Disease Treated With Non-tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:670242. DOI:10.3389/fmed.2021.670242
17. Choi MG, Ye BD, Yang SK, et al. The Risk of Tuberculosis in Patients With Inflammatory Bowel Disease Treated With Vedolizumab or Ustekinumab in Korea. *J Korean Med Sci*. 2022;37(14):e107. DOI:10.3346/jkms.2022.37.e107

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.07.2023



OMNIDOCTOR.RU

Клинические случаи микроскопического колита: диагностика и лечение

А.М. Осадчук^{✉2}, Н.А. Фадеева^{1,3}, Н.А. Дашкина¹, И.Д. Лоранская², С.Г. Хомерики¹

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

В настоящее время наблюдается рост заболеваемости микроскопическими колитами. Существуют трудности в диагностике данного заболевания из-за непостоянства гистологических признаков, вариабельности морфологических изменений слизистой оболочки толстой кишки в различных ее отделах, сочетания у пациента не только различных форм микроскопических колитов, но и других заболеваний кишечника. В статье приводится описание дифференциального диагноза, примера его постановки и успешного лечения различных форм микроскопического колита будесонидом (представлены два клинических случая).

Ключевые слова: коллагенозный колит, лимфоцитарный колит, дифференциальный диагноз, будесонид

Для цитирования: Осадчук А.М., Фадеева Н.А., Дашкина Н.А., Лоранская И.Д., Хомерики С.Г. Клинические случаи микроскопического колита: диагностика и лечение. Терапевтический архив. 2023;95(11):985–990. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202468

© ООО «КОНСУЛЬТИВ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Clinical cases of microscopic colitis: Diagnosis and treatment issues. Case report

Alexey M. Osadchuk^{✉2}, Nina A. Fadeeva^{1,3}, Nuriya A. Dashkina¹, Irina D. Loranskaya², Sergey G. Khomeriki¹

¹Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia

Abstract

Currently, there is an increase in the incidence of microscopic colitis. There are difficulties in diagnosing this disease due to the variability of histological signs, variability of morphological changes in the mucous membrane of the colon in different parts of the colon, and the combination in one patient of not only various forms of microscopic colitis, but also other intestinal diseases. The article describes the differential diagnosis, an example of its staging and successful treatment of various forms of microscopic colitis with budesonide (two clinical cases presented).

Keywords: collagenous colitis, lymphocytic colitis, differential diagnosis, budesonide

For citation: Osadchuk AM, Fadeeva NA, Dashkina NA, Loranskaya ID, Khomeriki SG. Clinical cases of microscopic colitis: Diagnosis and treatment issues. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(11):985–990. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202468

В настоящее время наблюдается рост заболеваемости микроскопическим колитом (МК), в связи с чем проблема ранней диагностики и лечения этого заболевания становится все более актуальной. Заболеваемость коллагенозным колитом (КК) и лимфоцитарным колитом (ЛК) коле-

блется от 0,6 до 16,4 случая на 100 тыс. человеко-лет и от 0,6 до 16,0 случая на 100 тыс. человеко-лет соответственно. Как правило, МК поражает лиц старше 50–60 лет, а возраст старше 65 лет является значимым фактором риска МК [1]. Риск развития МК повышается у курящих [2], а также при

Информация об авторах / Information about the authors

✉Осадчук Алексей Михайлович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: a.m.osadchuk2020@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8488-9235; Scopus ID: 24576966600

Фадеева Нина Александровна – канд. мед. наук, зав. гастроэнтерологическим отд-нием, ст. науч. сотр. отд-ния лечения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», вед. спец. ГБУ НИИОЗММ. ORCID: 0000-0002-0524-2514; SPIN-код: 6047-7590

Дашкина Нурия Адгамовна – врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отд-ния ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0009-0001-6455-4921

Лоранская Ирина Дмитриевна – зав. каф. гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-3681-4132; Scopus ID: 36164230100

Хомерики Сергей Германович – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. инновационной патоморфологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-4308-8009

✉Alexey M. Osadchuk. E-mail: a.m.osadchuk2020@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8488-9235; Scopus ID: 24576966600

Nina A. Fadeeva. ORCID: 0000-0002-0524-2514; SPIN code: 6047-7590

Nuriya A. Dashkina. ORCID: 0009-0001-6455-4921

Irina D. Loranskaya. ORCID: 0000-0002-3681-4132; Scopus ID: 36164230100

Sergey G. Khomeriki. ORCID: 0000-0003-4308-8009

приеме некоторых лекарственных препаратов [3]. Принадлежность к женскому полу увеличивает вероятность заболеваемости колитом приблизительно в 3 раза [1]. МК – иммуноопосредованное заболевание, патогенез которого складывается из генетической предрасположенности, нарушения эпителиальной проницаемости и метаболизма коллагена (для КК). Диагностика МК часто затруднена, что характеризуется отсутствием видимой органической патологии при выполнении колоноскопии (КС) и достаточно частым отсутствием характерных морфологических признаков МК при исследовании биопсийного материала. Диагноз МК основывается на изучении клинической картины, данных КС, биопсийного материала слизистой оболочки кишечника и эффекта от проводимой терапии. В рамках верификации диагноза МК необходимо исключить различные заболевания, включая инфекционные колиты, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), синдром раздраженного кишечника и глютеную энтеропатию [4].

Целью лечения МК являются индукция и поддержание клинической ремиссии (КР). Несмотря на то, что у части пациентов с МК возможна спонтанная ремиссия, большая часть больных нуждаются в назначении будесонида – единственного в настоящее время препарата, эффективность которого в лечении МК доказана как с целью индукции, так и поддержания КР [5]. Будесонид является препаратом 1-й линии для терапии и ЛК, и КК [1]. Клинические исследования показали, что индукция КР при лечении МК будесонидом в дозе 9 мг/сут в течение 6–8 нед составляет примерно 80%. В очень крупном международном исследовании продемонстрирована большая эффективность будесонида в индукции КР МК в сравнении с плацебо. У 61% пациентов КР сопровождалась разрешением гистологических признаков заболевания [6]. Данные результаты также соответствовали результатам ряда исследований, проведенных позднее [7]. По данным кокрановского анализа эффективности лечения КК показано, что при лечении будесонидом отношение шансов клинического ответа чрезвычайно высоко – 12,3 (95% доверительный интервал 5,5–27,5); NNT (number needed to treat) – число пациентов, которых нужно пролечить для получения результата у одного, равно 2. Полученные результаты подчеркивают высокую эффективность будесонида в лечении КК [8]. При анализе базы данных всех пациентов с КР, достигнутой применением будесонида, отмечено, что у 59% из них КР развилась через 2 нед терапии. Через 6 нед КР определялась у 84,6% пациентов. Исходя из этого примерно у 2/3 пациентов при применении будесонида КР наступала быстро, а у 25% сроки развития КР зависели от длительности проводимой терапии (не менее 2 нед и до 6 мес). В ряде исследований обнаружено, что длительная терапия будесонидом снижает частоту рецидивов МК. Сравнительный анализ этих исследований демонстрирует, что ежедневный прием будесонида в дозе 6 мг приводит к значительному удлинению времени до рецидива заболевания [9]. Терапия будесонидом хорошо переносится пациентами без развития серьезных побочных эффектов. Согласно данным многочисленных исследований, частота развития побочных эффектов при применении будесонида составляет 5,3%, что незначительно выше, чем в группе плацебо (3,4%). Применение будесонида как препарата выбора МК рекомендовано Американской гастроэнтерологической ассоциацией (2016 г.) [10] и Европейским обществом по изучению микроскопического колита (2021 г.) [1]; **рис. 1, 2.**

В России единственным препаратом будесонида с зарегистрированным показанием для терапии МК (коллаген-

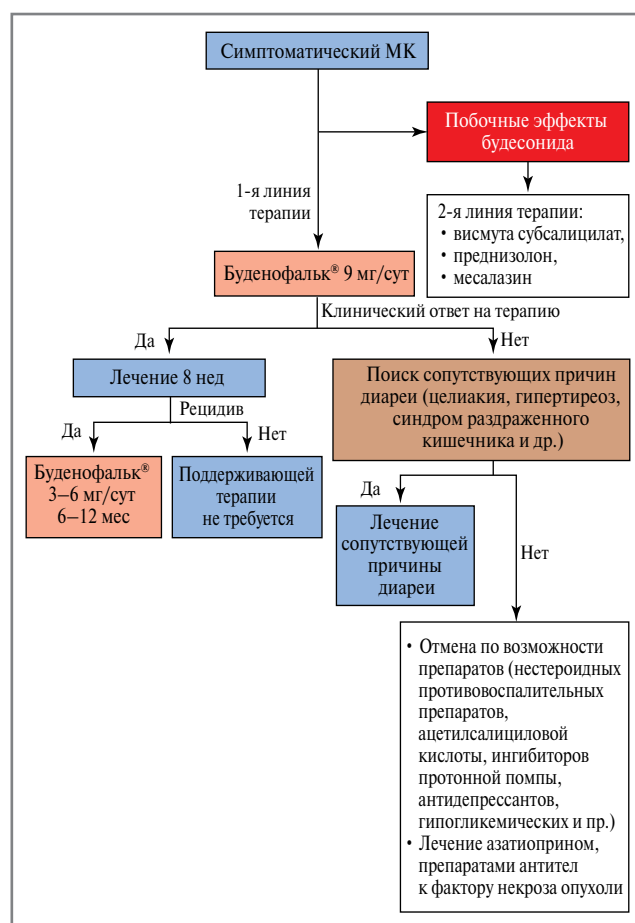


Рис. 1. Алгоритм лечения МК, предложенный Американской гастроэнтерологической ассоциацией [10].

Fig. 1. Microscopic colitis treatment algorithm proposed by the American Gastroenterological Association [10].

нозного) в форме кишечнорастворимых капсул и гранул является Буденофальк®. В активной фазе лечения данный препарат принимают в дозе 9 мг (3 капсулы) однократно утром, курсом 6–8 нед. После окончания курса будесонид можно отменить сразу или постепенно, снижая дозу на 3 мг в неделю. Гранулы Буденофальк® при МК принимают в дозе 9 мг (1 саше) однократно, утром за 30 мин до еды, не разжевывая, 8 нед. При достижении КР гранулы Буденофальк® можно отменить сразу или принимать с удлиненными интервалами между приемами, например 9 мг/сут через день в течение 2 нед до полной отмены. При необходимости проведения длительного курса поддерживающей терапии рекомендована интермиттирующая схема приема будесонида: через день 3 мг (1 капсула) и 6 мг (2 капсулы), средняя доза – 4,5 мг/сут.

Приводим 2 клинических случая эффективного лечения МК с использованием будесонида (Буденофальк®).

Описание клинического случая 1

Пациент П. 46 лет находился на стационарном лечении и обследовании в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» со 02.06.2022 по 15.06.2022. Предъявлял жалобы при поступлении на кашицеобразный стул периодически с примесью слизи, крови на салфетке, ноющие боли в левых отделах живота, вздутие и урчание в животе, общую слабость. Считает себя больным с 2018 г., когда на фоне полно-

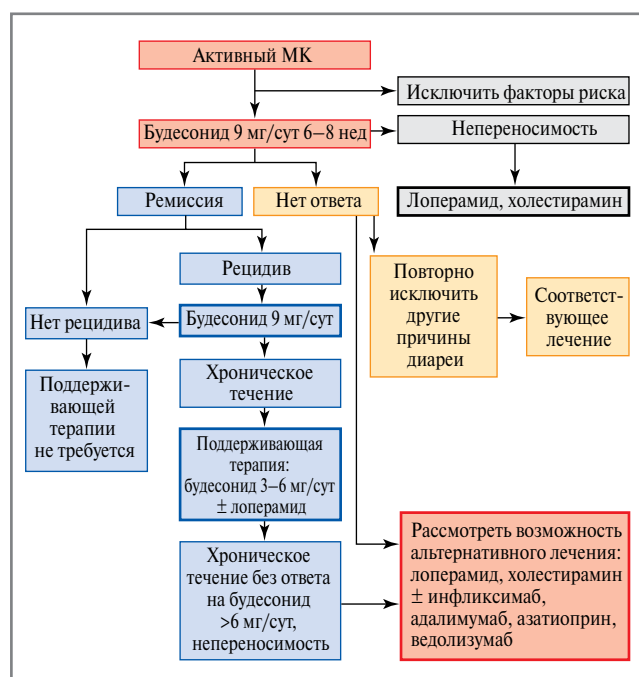


Рис. 2. Алгоритм лечения МК, предложенный Европейской группой по изучению микроскопического колита [1].

Fig. 2. Microscopic colitis treatment algorithm proposed by the European Group for Microscopic Colitis [1]

го благополучия отметил появление неустойчивого стула до 5 раз в сутки периодически с примесью слизи, ноющие боли в левых отделах живота, вздутие живота.

При наблюдении по месту жительства выявлены гепатоспленомегалия (по данным ультразвукового исследования – УЗИ органов брюшной полости), диффузные изменения печени, поджелудочной железы, деформация и взвесь в просвете желчного пузыря. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлены гликогенный акантоз слизистой пищевода, дистальный рефлюкс-эзофагит, острые эрозии тела желудка. Принимал пробиотики, ингибиторы протонной помпы, препараты урсодезоксихоловой кислоты с временным положительным эффектом. КС выполнена амбулаторно 21.12.2021: илеоцекальный клапан отечен, резко гиперемирован, у устья дугообразно визуализируется эрозия до 3,5 см в диаметре, покрытая налетом фибрина. В правых отделах ободочной кишки слизистая очагово гиперемирована, сосудистый рисунок смазан, отмечаются диффузно петехиальные геморрагии. В поперечно-ободочной кишке и нисходящей ободочной кишке обнаружены единичные петехиальные геморрагии, слизистая умеренно отечная, сосудистый рисунок четкий. В нисходящей ободочной кишке и сигмовидной кишке определяются дивертикулы до 10 штук до 0,5 см в диаметре без признаков воспаления. Слизистая прямой кишки зернистая, покрытая петехиями, сосудистый рисунок смазан. При гистологическом исследовании выявлена гиперплазия части крипт, их деформация, уменьшение в них бокаловидных клеток, определяются участки изъязвления, достигающие собственной мышечной пластинки, покрытые некротическим и клеточным детритом. В строме отмечается густая диффузная лимфоплазматическая воспалительная инфильтрация с примесью гистиоцитов, обильной примесью эозино-, нейтрофилов. Определяются множественные фокусы интраэпителиальной лейко-

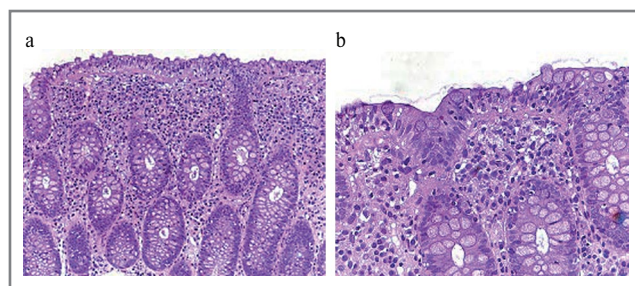


Рис. 3. МК в форме ЛК: а – архитектура кишечных крипт сохранена, собственная пластинка обильно инфильтрирована лимфоцитами и плазмощитами; б – дистрофия клеток поверхностного эпителия. Увеличение числа межэпителиальных лимфоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 120$ (а), $\times 300$ (б).

Fig. 3. Microscopic colitis in the form of lymphocytic colitis: а – the architectonic of the intestinal crypt is preserved, its own plate is abundantly infiltrated by lymphocytes and plasmocytes; б – the dystrophy of surface epithelium cells. Increase in the number of interepithelial lymphocytes. Coloration of hematoxylin and eosin. Magnification of 120 (а), 300 (б).

цитарной воспалительной инфильтрации с разрушением стенок части крипт, встречаются крипт-абсцессы. При ЭГДС от 21.12.2021 определен поверхностный гастрит. В марте 2022 г. у пациента амбулаторно исключены кишечные инфекции – КИ (сальмонеллез, шигеллез, иерсиниоз, клостридиальная инфекция). Кальпротектин от 08.04.2022 – 42,7 мкг/г. Принимал месалазин 3 г/сут – без эффекта, сохранялся диарейный синдром. Госпитализирован в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» с предварительным клиническим диагнозом – «язвенный колит, тотальное поражение» для уточнения диагноза и коррекции терапии. При повторной КС от 07.06.2022 выявлен дивертикул без признаков дивертикулита. Воспалительных изменений в терминальном отделе подвздошной кишки и толстой кишке не выявлено. Цитомегаловирусная инфекция и вирус Эпштейна–Барр в биоптате слизистой оболочки толстой кишки исключены методом полимеразной цепной реакции. Взята лестничная биопсия из всех отделов толстой кишки и подвздошной кишки для идентификации основного заболевания. Выполнена ЭГДС 06.06.2022, взята биопсия из залукового отдела двенадцатиперстной кишки (ДПК). При гистологическом исследовании амилоидоз, целиакия, болезнь Уиппла исключены. В гистологическом материале слизистой подвздошной кишки выявлены примерно 25 межэпителиальных лимфоцитов на 100 эпителиоцитов. Собственная пластинка отечная и неравномерно инфильтрирована лимфоцитами и плазмощитами с примесью эозинофилов, преимущественно в поверхностных отделах. Во всех остальных биоптатах, взятых из толстой кишки, установлены однотипные изменения: дистрофия и участки десквамации клеток поверхностного эпителия. Между клетками эпителия встречались лимфоциты в количестве 30–35 на 100 эпителиоцитов (рис. 3). На некоторых участках отмечалось утолщение слоя субэпителиального коллагена более 5 мкм, но менее 10 мкм. Собственная пластинка отечна и неравномерно инфильтрирована лимфоцитами и плазмощитами с небольшой примесью эозинофилов, преимущественно в поверхностных отделах. В ней расположены фолликулоподобные скопления лимфоцитов. Признаков ВЗК в исследуемом материале не выявлено. Результаты исследования позволили поставить диагноз – «МК в форме ЛК».

В качестве терапии рекомендован прием будесонида в дозе 9 мг/сут в течение 8 нед, далее – 6 мг 4 нед, затем – 3 мг/сут 4 нед. Проведен курс кишечных антисептиков: рифаксимин 400 мг 3 раза в сутки 7 дней. При контрольной КС с лестничной биопсией через 6 мес сохранялся дивертикулез толстой кишки без признаков дивертикулита, по результатам контрольного гистологического исследования слизистой оболочки толстой кишки через 6 мес отмечалось снижение количества лимфоцитов до 12–15 на 100 эпителиоцитов, что соответствовало КР МК.

Описание клинического случая 2

Пациентка Х. 38 лет находилась на стационарном лечении и обследовании в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» с 05.06.2023 по 15.06.2023. Предъявляла жалобы при поступлении на дискомфорт в нижних отделах живота, жидкий стул до 7 раз в сутки, без примесей. Из анамнеза известно, что с 2017 г. впервые отметила появление жидкого стула до 7 раз в сутки, без патологических примесей. При обследовании амбулаторно в анализе крови выявлены антитела к тканевой транслугтаминазе: иммуноглобулин (Ig)A от 06.08.2017 – 72 Ед./мл. Предварительно установлен диагноз – «целиакия». Рекомендована аглютеновая диета, со слов больной – без ожидаемого эффекта, соблюдала приблизительно 3 мес, далее самостоятельно ее отменила. К врачам не обращалась. В 2021 г. отметила признаки очаговой алопеции. Проконсультирована эндокринологом: патология щитовидной железы исключена. Консультирована трихологом, принимала ферменты, противодиарейные препараты без эффекта. Из анамнеза известно, что перенесла шигеллезную инфекцию. Амбулаторно проведено УЗИ органов брюшной полости от 21.08.2022 – УЗИ-картина без выраженных изменений. Анализ кала на скрытую кровь от 17.10.2022 – отрицательный. По результатам ЭГДС от 05.11.2022 выявлен поверхностный гастрит. При КС от 05.11.2022 наблюдалась эндоскопическая картина спастической дискинезии толстой кишки. Обнаружен внутренний геморрой 1-й степени тяжести. Принимала ферменты, адсорбенты, бифидобактерии, препараты урсодезоксихолевой кислоты – без эффекта. На амбулаторном этапе исключены КИ (сальмонеллез, иерсиниоз, кластридиальная инфекция). Кальпротектин кала от 09.04.2023 – 215 мкг/г. Анализ крови на антитела к транслугтаминазе от 09.04.2023: IgA – 32 Ед./мл, IgG – 30 Ед./мл.

Госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». При УЗИ кишечника (июнь 2023 г.) выявлены эхо-признаки незначительного утолщения стенки в области илеоцекального клапана. При КС от 08.06.2023: во всех отделах толстой и осммотренной части тонкой кишки патологии не выявлено. Взята лестничная биопсия из всех отделов толстой кишки и подвздошной кишки для идентификации основного заболевания. При ЭГДС 08.06.2023 выявлены эндоскопические признаки поверхностного очагового гастрита и эндоскопические признаки целиакии, взята биопсия из залуковичного отдела ДПК для исключения амилоидоза, целиакии, болезни Уиппла. При гистологическом исследовании исключены амилоидоз и болезнь Уиппла. В 3 фрагментах слизистой оболочки ДПК высота кишечных ворсин снижена, некоторые из них деформированы и деэпителизованы. Ворсины выстланы клетками высокого цилиндрического эпителия с единичными бокаловидными клетками. Количество межэпителиальных лимфоцитов составляло 40–50 на 100 эпителиоцитов. Крипты глубокие. Соотношение высоты ворсин к глубине крипты – 1:3. В базальных

отделах крипт клетки Панета частично отсутствовали. Собственная пластинка неравномерно инфильтрирована лимфоцитами и плазмоцитами. Подслизистый слой отчетлив. Морфологические изменения в слизистой оболочке ДПК характерны для глютенной энтеропатии Marsh на стадии IIIb, степень B1 по Corazza–Villanacci. Фрагмент слизистой оболочки тонкой кишки – высота кишечных ворсин сохранна, некоторые из них деформированы и деэпителизованы. Ворсины выстланы клетками высокого цилиндрического эпителия со сниженным количеством бокаловидных клеток. Соотношение высоты ворсины к глубине крипты – более 3:1. Количество межэпителиальных лимфоцитов составляло 25–35 на 100 эпителиоцитов. В базальных отделах крипт клетки Панета частично отсутствовали. Собственная пластинка – с умеренно выраженной лимфоплазмочитарной инфильтрацией с формированием фолликулов. Визуализировались фрагменты слизистой оболочки толстой кишки с отеком и умеренно выраженной лимфоплазмочитарной инфильтрацией собственной пластинки с примесью эозинофилов и нейтрофилов, формированием в поверхностных участках лимфоидных скоплений. Покровный эпителий частично слущен с очаговыми явлениями лейкопедеса. Базальная мембрана на различных участках утолщена, субэпителиальные отделы – с фиброзными и склеротическими тяжами, лучами, отходящими вглубь собственной пластинки. Согласно результатам морфологического исследования установлен диагноз – «МК в форме КК, целиакия Marsh стадии IIIb» (рис. 4).

В качестве терапии рекомендован прием будесонида в дозе 9 мг/сут в течение 8 нед, далее – 6 мг 4 нед, затем 3 мг/сут 4 нед и длительно – строгая аглютеновая диета. Через 8 нед у пациентки достигнута КР заболевания. По результатам контрольного гистологического исследования слизистой оболочки толстой кишки через 8 мес отмечалось снижение количества лимфоцитов до 15–18 на 100 эпителиоцитов, уменьшение отека и лимфоплазмочитарной инфильтрации собственной пластинки, что соответствовало развивающейся ремиссии КК.

Обсуждение

Клинический случай 1 показывает возможность трансформации язвенного колита в МК. Существуют публикации, подтверждающие такую точку зрения. Так, недавно проведенное исследование, охватившее практически 30 тыс. пациентов с МК, доказало возможность синхронного возникновения МК и ВЗК (в 2,9% случаев), а также возможную трансформацию МК в ВЗК (в 2,1%), а ВЗК – в МК (в 4,5% случаев). За время 12-летнего наблюдения у 1,6% пациентов с МК изменилась форма заболевания [11]. Кроме того, у нашего пациента сочетаются МК и дивертикулярная болезнь толстой кишки. Поскольку тяжесть состояния нашего больного определялась клинической картиной МК, представлялось целесообразным дивертикулярную болезнь отметить в качестве сопутствующего заболевания.

Клинический случай 2, так же как и клинический случай 1, демонстрирует наличие у пациентки ряда сопутствующих заболеваний – очаговой алопеции и целиакии. В анамнезе больной обращает на себя внимание перенесенная шигеллезная инфекция. Согласно современным данным развитию МК способствует сочетание сразу нескольких триггерных и патогенетических факторов. Большое число исследователей склоняются к мнению об аутоиммунном механизме возникновения МК, который может индуцировать хронический воспалительный ответ с уве-

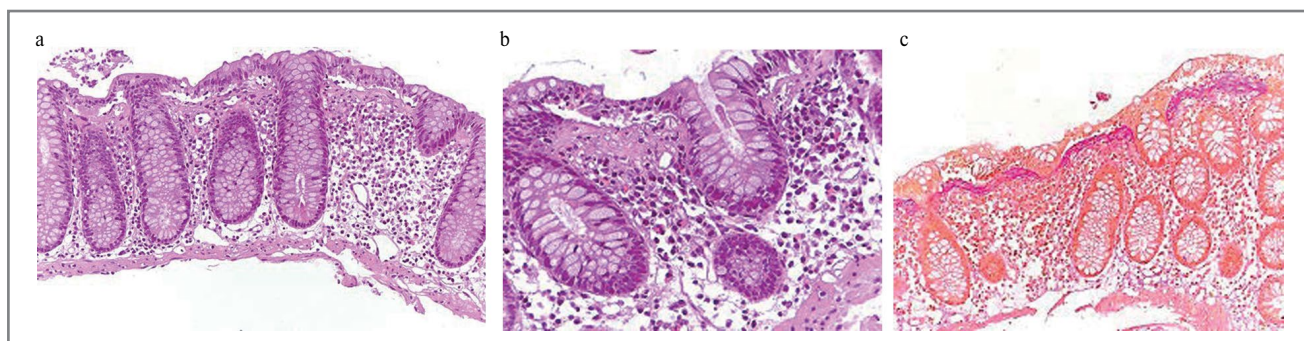


Рис. 4. МК в форме КК: а – архитектура кишечных крипт сохранена, собственная пластинка отечна и умеренно инфильтрирована лимфоцитами и плазмацитами; б – дистрофия и участки десквамации клеток поверхностного эпителия, резкое утолщение базальной мембраны; в – усиленное отложение коллагена в субэпителиальном слое базальной мембраны. Окраска гематоксилином и эозином (а, б), пикрофуксином по Ван Гизону (с). $\times 120$ (а, б), $\times 300$ (с).

Fig. 4. Microscopic colitis in the form of collagen colitis: а – the architectonic of the intestinal crypt is preserved, its own plate is oedematous and moderately infiltrated by lymphocytes and plasmacytes; б – dystrophy and desquamation sites of the surface epithelium cells, abrupt thickening of the basal membrane; в – increased collagen deposition in the subepithelial layer of the basal membrane. Coloration by hematoxylin and eosin (а, б), picrofuchsin by Van Gizon (с). Magnification 120 (а, б), 300 (с).

личением содержания интраэпителиальных лимфоцитов в слизистой толстой кишки. Наличие аутоиммунного компонента заболевания подтверждается и тем фактом, что МК часто встречается в комбинации с другими аутоиммунными заболеваниями, при лечении которых достигается хороший эффект терапией глюкокортикостероидами. В последнее время достаточно часто обсуждается инфекционный генез МК. В недавно опубликованном метаанализе более чем 13 тыс. случаев МК показано, что в течение 3 лет после перенесенной КИ риск возникновения МК увеличивается в 3 раза. При этом наибольшему риску подвержены люди, переболевшие инфекцией *Clostridioides difficile* [12]. Указанные триггерные факторы (аутоиммунный и инфекционный) МК присутствуют в анамнезе нашей пациентки.

Заключение

В настоящее время МК не является редкой патологией. Однако время от появления первых симптомов до постановки окончательного диагноза МК может занимать несколько лет, что значительно снижает качество жизни больного и увеличивает расходы на его лечение. Появление симптомов хронической водянистой диареи у пациента требует проведения широкого дифференциально-диагностического поиска, включающего КИ, ВЗК, глютеную энтеропатию, системную патологию, которые в ряде случаев могут сочетаться с МК [13]. Наличие МК требует обязательного назначения орального будесонида, являющегося препаратом терапии 1-й линии, в дозе 9 мг/сут сроком на 6–8 нед. При ЛК на фоне рецидива возможно назначение поддерживающей терапии будесонидом на срок не менее 6 мес. При этом данное положение отличается очень низким уровнем доказательности за счет сравнительной редкости возникновения рецидивов ЛК. Назначение будесонида при КК в качестве поддерживающей терапии имеет

средний уровень доказанности. Свидетельствуется о том, что лечение будесонидом на протяжении 6 мес позволяет поддерживать КР у 75% пациентов с КК по сравнению с 25% больных, получающих плацебо [14].

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 the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

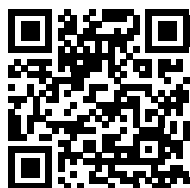
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ДПК – двенадцатиперстная кишка
КИ – кишечная инфекция
КК – коллагенозный колит
КР – клиническая ремиссия
КС – колоноскопия

ЛК – лимфоцитарный колит
МК – микроскопический колит
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Miehke S, Guagnozzi D, Zabana Y, et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(1):13-37. DOI:10.1177/2050640620951905
2. Nielsen JA, Steephen A, Lewin M. Angiotensin-II inhibitor (olmesartan)-induced collagenous sprue with resolution following discontinuation of drug. *World J Gastroenterol*. 2013;19(40):6928-30. DOI:10.3748/wjg.v19.i40.6928
3. Jaruvongvanich V, Poonsombudlert K, Ungprasert P. Smoking and risk of microscopic colitis: A systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25:672-8. DOI:10.1093/ibd/izy296
4. Barrett K. Microscopic colitis: A guide for general practice. *Br J Gen Pract*. 2020;71(702):41-2. DOI:10.3399/bjgp21X714593
5. Miehke S, Heymer P, Bethke B, et al. Budesonide treatment for collagenous colitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastroenterology*. 2002;123(4):978-84. DOI:10.1053/gast.2002.36042
6. Bonderup OK, Hansen JB, Birket-Smith L, et al. Budesonide treatment of collagenous colitis: A randomised, double blind, placebo controlled trial with morphometric analysis. *Gut*. 2003;52(2):248-51. DOI:10.1136/gut.52.2.248
7. Miehke S, Madisch A, Kupcinskas L, et al. BUC-60/COC Study Group. Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(5):1222-30.e1-2. DOI:10.1053/j.gastro.2014.01.019
8. Temmerman F, Baert F. Collagenous and lymphocytic colitis: systematic review and update of the literature. *Dig Dis*. 2009;27(Suppl. 1):137-45. DOI:10.1159/000268134
9. Bonderup OK, Hansen JB, Teglbjaerg PS, et al. Long-term budesonide treatment of collagenous colitis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Gut*. 2009;58(1):68-72. DOI:10.1136/gut.2008.156513
10. Nguyen GC, Smalley WE, Vege SS, Carrasco-Labra A; Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the medical management of microscopic colitis. *Gastroenterology*. 2016;150(1):242-6; quiz e17-8. DOI:10.1053/j.gastro.2015.11.008
11. Sonnenberg A, Genta RM. Temporal changes in the histology of microscopic colitis. *J Crohns Colitis*. 2022;16(9):1415-9. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjac046
12. Khalili H, Axelrad JE, Roelstraete B, et al. Gastrointestinal infection and risk of microscopic colitis: A nationwide case-control study in Sweden. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1599-607.e5. DOI:10.1053/j.gastro.2021.01.004
13. Фадеева Н.А., Осадчук А.М., Куколева Е.О., и др. Проблемы диагностики и лечения сочетания целиакии и микроскопического колита. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(22):112-6 [Fadeeva NA, Osadchuk AM, Kukoleva EO, et al. The problems of diagnosis and treatment the comorbidity of celiac disease and microscopic colitis. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(22):112-6 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2022-18-22-112-116
14. Virine B, Chande N, Driman DK. Biopsies from ascending and descending colon are sufficient for diagnosis of microscopic colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(9):2003-9. DOI:10.1016/j.cgh.2020.02.036

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.10.2023



OMNIDOCTOR.RU

Нарушения ритма сердца у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19

Н.Р. Ямолдинов^{✉1}, М.В. Дударев¹, Д.С. Сарксян¹, В.В. Малеев²

¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия;

²ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

Нарушения ритма сердца (НРС) являются одними из наиболее распространенных осложнений коронавирусной инфекции. НРС могут развиваться у 6–17% госпитализированных больных, а у реконвалесцентов COVID-19 способны проявляться и через 12 мес по завершении острой фазы заболевания. Среди механизмов развития НРС выделяют прямое цитопатическое действие SARS-CoV-2 на миокард, синдром системной воспалительной реакции, нарушение электролитного баланса, гипоксию, прием антибактериальных, противовирусных и противовоспалительных препаратов, экссудативный перикардит, вегетативную дисфункцию. Основные COVID-19-опосредованные НРС представлены синусовой тахикардией и брадикардией, фибрилляцией предсердий, желудочковой тахикардией, синдромом удлинения QT. Несмотря на значительный объем исследований, литературные данные относительно распространенности тех или иных разновидностей НРС (особенно у реконвалесцентов COVID-19), а также методов их коррекции несколько противоречивы и нуждаются в уточнении. Учитывая влияние аритмии на качество жизни и смертность, активное наблюдение за реконвалесцентами коронавирусной инфекции, выявление и разработка подходов к терапии НРС у лиц, перенесших COVID-19, представляются актуальными и перспективными направлениями в современной кардиологии.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, нарушения ритма сердца

Для цитирования: Ямолдинов Н.Р., Дударев М.В., Сарксян Д.С., Малеев В.В. Нарушения ритма сердца у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19. Терапевтический архив. 2023;95(11):991–995. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202480

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Cardiac arrhythmias in people who have had a coronavirus infection COVID-19: A review

Nail R. Yamoldinov^{✉1}, Mikhail V. Dudarev¹, Denis S. Sarksyian¹, Viktor V. Maleev²

¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia;

²Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Abstract

Heart rhythm disorders are one of the most common complications of coronavirus infection. Heart rhythm disorders can develop in 6–17% of hospitalized patients, and in convalescents, COVID-19 can manifest itself up to 12 months after the completion of the acute phase of the disease. Among the mechanisms for the development of cardiac arrhythmias, there are a direct cytopathic effect of SARS-CoV-2 on the myocardium, systemic inflammatory response syndrome, electrolyte imbalance, hypoxia, the use of antibacterial, antimalarial and antiviral drugs, exudative pericarditis, autonomic dysfunction. The main COVID-19-mediated heart rhythm disorders are sinus tachycardia and bradycardia, atrial fibrillation, ventricular tachycardia, long QT syndrome. Despite a significant amount of research, the literature data on the prevalence of certain types of cardiac arrhythmias (especially in COVID-19 convalescents), as well as methods for their correction, are somewhat contradictory and need to be clarified. Taking into account the impact of arrhythmia on the quality of life and mortality, active monitoring of convalescents of coronavirus infection, identification and development of approaches to the treatment of heart rhythm disorders in patients who have had COVID-19, seem to be relevant and promising areas in modern cardiology.

Keywords: COVID-19, post-covid syndrome, cardiac arrhythmias

For citation: Yamoldinov NR, Dudarev MV, Sarksyian DS, Maleev VV. Cardiac arrhythmias in people who have had a coronavirus infection COVID-19: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(11):991–995. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202480

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Ямолдинов Наиль Равилевич** – ассистент каф. поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки ФГБОУ ВО ИГМА. E-mail: nail-yamoldinov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1315-731X

Дударев Михаил Валерьевич – д-р мед. наук, зав. каф. поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки ФГБОУ ВО ИГМА. ORCID: 0000-0003-2508-7141

Сарксян Денис Сосович – д-р мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ИГМА. ORCID: 0000-0001-6263-6627

Малеев Виктор Васильевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., советник дир. по научной работе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». ORCID: 0000-0001-5748-178X

✉ **Nail R. Yamoldinov.** E-mail: nail-yamoldinov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1315-731X

Mikhail V. Dudarev. ORCID: 0000-0003-2508-7141

Denis S. Sarksyian. ORCID: 0000-0001-6263-6627

Viktor V. Maleev. ORCID: 0000-0001-5748-178X

Введение

Одними из наиболее распространенных осложнений коронавирусной инфекции являются нарушения ритма сердца (НРС); указывается, что они могут развиваться у 6–17% госпитализированных больных [1, 2]. Отмечается, что частота возникновения аритмий у клинически стабильных пациентов относительно невелика (9%), в то время как среди больных, поступивших в палаты интенсивной терапии, она может достигать 44% [3, 4].

Симптомы коронавирусной инфекции, связанные в том числе с НРС, у ряда пациентов могут сохраняться в течение длительного времени. Так, по результатам исследования L. Huang и соавт. (2021 г.), жалобы на учащенное сердцебиение через 12 мес по завершении острого периода заболевания предъявляли 9% реконвалесцентов [5]. По другим данным, учащенное сердцебиение через 3 мес после выписки наблюдается у 60% реконвалесцентов и является, таким образом, одним из наиболее распространенных симптомов постковидного синдрома [6].

Несмотря на то, что течение коронавирусной инфекции, вызванной штаммом омикрон, характеризуется меньшим риском тяжелых осложнений и смерти по сравнению со штаммом дельта, в обсервационном исследовании и метаанализе продемонстрировано отсутствие достоверных различий в частоте распространенности симптомов НРС у больных с разными штаммами COVID-19 как в остром, так и в отдаленном периоде [7, 8]. Таким образом, учитывая высокую значимость и распространенность аритмий у больных и реконвалесцентов COVID-19, выявление клинико-эпидемиологических особенностей НРС не теряет своей актуальности.

Этиопатогенетические механизмы развития аритмий у больных COVID-19

Существует ряд факторов, обуславливающих развитие НРС при COVID-19. Так, известно, что SARS-CoV-2 обладает тропностью к клеткам, имеющим рецепторы к ангиотензинпревращающему ферменту 2-го типа, в частности к кардиомиоцитам [9]. Проникновение через их мембрану вирусных частиц приводит к острому повреждению миокарда и/или развитию миокардита и может способствовать возникновению аритмий [2, 9, 10].

К повреждению миокарда и развитию НРС также может приводить синдром системной воспалительной реакции. Совокупность микро- и макрососудистых нарушений, повышенной тромбогенности, ацидоза и гипоксии, а также несбалансированного иммунного ответа Т-хелперов 1 и 2-го типа и усиленной продукции катехоламинов способствует интенсивному высвобождению цитокинов и хемокинов, в частности интерлейкина (ИЛ)-1 и 6 и фактора некроза опухоли α . Интерлейкин-6 способствует блокаде калиевых hERG-каналов и удлинению интервала QT, что приводит к развитию нестабильных аритмий [1].

Развитие НРС у больных COVID-19 может обуславливаться и нарушением электролитного баланса – гипонатриемией и гипокалиемией [2, 9].

К возникновению аритмии способна также приводить гипоксия, вызванная непосредственно массивным поражением легочной ткани [2, 11].

Терапия коронавирусной инфекции иммунодепрессантами (тоцилизумаб, финголимод), противовирусными (хлорохин, гидроксихлорохин), противовирусными (лопинавир, ритонавир, фавипиравир) и антибактериальными (макролиды, хинолоны) препаратами также может способствовать удлинению интервала QT и развитию НРС [1, 2, 10–12].

Причиной персистирующей аритмии у реконвалесцентов COVID-19 может являться экссудативный перикардит. Предполагается, что локальное скопление воспалительной жидкости в области синусового узла и ганглионарных сплетений вокруг предсердий негативно влияет на автоматизм сердца [13].

На развитие НРС в отдаленном периоде коронавирусной инфекции может влиять COVID-индуцированная дисфункция вегетативной нервной системы. Показано, что в развитие синдрома постуральной ортостатической тахикардии (ПОТ) у реконвалесцентов значительный вклад вносят аутоиммунные механизмы, в частности продуцирование аутоантител к α -/ β -адренорецепторам и мускариновым рецепторам [14, 15].

Дополнительным фактором, повышающим риск возникновения аритмий у больных с коронавирусной инфекцией, является коморбидность пациентов – наличие у них артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета [1, 2].

Несмотря на имеющиеся указания на единичные эпизоды развития НРС после вакцинации против SARS-CoV-2, в большинстве случаев наличие четкой связи между этими событиями проследить не удастся; в то же время показано, что заболевание COVID-19 повышает риск возникновения аритмий в 3,83 раза, а НРС диагностируются у вакцинированных пациентов реже, чем у невакцинированных, что является еще одним доказательством большей весомости эффективности вакцинации по сравнению со связанными с ней рисками [16–18].

НРС при COVID-19

К основным аритмическим проявлениям коронавирусной инфекции относят брадикардию и нарушения проводимости сердца (синатриальная – СА и атриовентрикулярная – АВ – блокады), фибрилляцию предсердий (ФП), суправентрикулярные и желудочковые тахикардии (ЖТ) [1, 2].

Брадикардии

По данным ряда исследований, у 56–60,6% больных COVID-19 наблюдается относительная брадикардия, т.е. повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) ниже ожидаемых величин при соответствующей температуре тела; у 34% пациентов отмечается абсолютная брадикардия (ЧСС < 60 уд/мин) [19, 20]. L. Jung и соавт. (2022 г.) указывают, что относительная брадикардия может рассматриваться как дифференциально-диагностический признак COVID-19 у пациентов с лихорадочным синдромом неясного генеза [20].

Сообщается также об отдельных случаях развития брадикардии на фоне гидроторакса и гидроперикарда [13]. Имеются данные о том, что ее может спровоцировать терапия ремдесивиром, а также блокаторами рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб, олокизумаб) [21, 22].

Отмечается, что урежение ЧСС у больных COVID-19 может быть связано с развитием СА- или АВ-блокад; при этом брадикардия может потребовать не только введения атропина или изопrenalина, но и имплантации временного кардиостимулятора [1, 9, 12]. Указывается также, что АВ-блокада связана с повышенным риском летального исхода [12].

Фибрилляция предсердий

Распространенность ФП среди больных с коронавирусной инфекцией может варьироваться от 0,5 до 21,8%, при

этом у 23–33% из тех пациентов, у которых ФП диагностирована ранее, COVID-19 может спровоцировать ее рецидив [12, 23]. В метаанализах отмечается связь имеющейся в анамнезе ФП с более тяжелым течением COVID-19 и повышенным риском летального исхода [23, 24].

ФП может манифестировать у 10,1% больных COVID-19, при этом впервые возникшая ФП ассоциирована с повышенной вероятностью летального исхода [12, 24, 25]. М. Nabati и соавт. (2022 г.), анализируя потенциальные кардиотоксические эффекты ремдесивира, указывают на возможность развития ФП на фоне его приема [26]. В то же время С. Colon и соавт. (2020 г.) не наблюдали значимого увеличения риска развития предсердных аритмий (в том числе ФП) у пациентов, получавших ремдесивир (а также азитромицин или гидроксихлорохин), а Р. Bistrovic и соавт. (2022 г.) отмечают, что ремдесивир способствует уменьшению риска летального исхода у пациентов с COVID-19 и ФП [27, 28].

Имеются данные о возможности персистенции или возникновения пароксизмов ФП в течение длительного времени после перенесенной коронавирусной инфекции. Показано также, что наличие в анамнезе ФП повышает риск летального исхода в отдаленном периоде COVID-19 [24].

Известно, что одним из грозных проявлений постковидного синдрома являются отсроченные тромботические осложнения: инсульт, инфаркт миокарда, острая ишемия конечности. Высказывались предположения, что увеличение числа тромбозов обусловлено приростом новых случаев ФП у реконвалесцентов COVID-19, однако четких доказательств этого пока нет; таким образом, при лечении ФП у данных пациентов профессиональные сообщества предлагают придерживаться стандартных клинических рекомендаций [29].

Суправентрикулярные тахикардии

Существуют различные данные о распространенности наджелудочковой тахикардии у больных COVID-19. R. Gopinathannair и соавт. (2020 г.) сообщают, что с развитием стойкой тахикардии у своих пациентов сталкивались 3,51% медицинских работников, а пароксизмальной – 5,71% [11]. По наблюдениям В.И. Подзолкова и соавт. (2021 г.), синусовая тахикардия выявляется у 19,75% госпитализированных пациентов [30]. J. Guzman-Esquivel и соавт. (2023 г.) отмечают, что тахикардия в остром периоде COVID-19 является одним из факторов риска развития «долгого COVID» [31]. При этом сама тахикардия также является одним из частых симптомов постковидного синдрома; так, по данным M. Ståhlberg и соавт. (2022 г.), она может наблюдаться у 25–50% реконвалесцентов COVID-19 в течение 12 нед после выздоровления [6, 32].

Анализируя причины развития неадекватной синусовой тахикардии у лиц, перенесших COVID-19, J. Aranyó и соавт. (2022 г.) производили оценку параметров вариабельности сердечного ритма и пришли к выводу, что ее возможной причиной могут являться снижение парасимпатической активности и компенсаторная активация симпатической нервной системы [14].

Отдельно отмечается, что COVID-индуцированная вегетативная дисфункция может также спровоцировать развитие ПОТ [15, 30, 33, 34]. Истинная распространенность ПОТ остается неизвестной [15, 34]. Существуют различные точки зрения на рациональную фармакотерапию ПОТ: так, ряд авторов рекомендуют назначение β -адреноблокаторов с целью коррекции ЧСС, в то время как иные указывают на то, что они способны усугублять дисавтономию и их прием следует ограничить [33, 34].

Желудочковые тахикардии

Согласно N. Tarantino и соавт. (2022 г.), распространенность желудочковых аритмий (ЖА) у госпитализированных пациентов с COVID-19 варьируется от 0,15 до 8%; у лиц с повышенным уровнем сердечного тропонина Т она достигает 11% [35]. Указывается, что ЖТ у реконвалесцентов COVID-19 может развиваться по механизму re-entry с циркуляцией возбуждения по ножкам пучка Гиса на фоне аортита [36].

Развитие ЖА, в том числе ЖТ типа «пируэт» (torsades de pointes) у больных COVID-19, может быть связано с удлинением интервала QT [1, 2, 35]. Оно может провоцироваться приемом азитромицина и других макролидов, противомалярийных (хлорохин и гидроксихлорохин) и противовирусных препаратов (ритонавир/лопинавир); при назначении их в комбинации риск НРС возрастает [2, 10]. Однако метаанализы, посвященные исследованию распространенности медикаментозно индуцированных ЖА, представляют несколько противоречивую информацию. Так, B. Singh и соавт. (2021 г.) отмечают, что четкие доказательства влияния гидроксихлорохина на удлинение интервала QT отсутствуют [37]. С. Diaz-Arocutipa и соавт. (2021 г.) указывают, что применение гидроксихлорохина и комбинации азитромицин + гидроксихлорохин ассоциировано с повышенным риском удлинения QT, однако при этом тяжелые НРС развиваются менее чем у 1% из числа получавших данную терапию; при назначении ритонавира/лопинавира удлинения QT не отмечалось [38]. По данным M. Kim и соавт. (2020 г.), риск тяжелых НРС возрастает только при назначении комбинации азитромицин + гидроксихлорохин [39].

Удлинение QT встречается и у реконвалесцентов коронавирусной инфекции: показано, что через 3 мес от постановки диагноза COVID-19 оно может наблюдаться у 7% больных средней степени тяжести и 31,5% – тяжелой [40]. A. Banai и соавт. (2022 г.) установили, что пролонгированный QT является предиктором не только тяжелого течения COVID-19 и повреждения миокарда в остром периоде, но и повышенного риска летального исхода в течение 1 года [41].

Заключение

Таким образом, нарушения ритма и проводимости сердца являются одними из наиболее значимых осложнений коронавирусной инфекции как в остром, так и в отдаленном периоде COVID-19; показано, что у реконвалесцентов НРС могут проявляться и через 12 мес по завершении острой фазы заболевания. Среди механизмов развития НРС выделяют прямое цитопатическое действие SARS-CoV-2 на миокард, синдром системной воспалительной реакции, нарушение электролитного баланса, гипоксию, прием антибактериальных, противомалярийных и противовирусных препаратов, экссудативный перикардит, вегетативную дисфункцию. Основные COVID-19-опосредованные НРС представлены синусовой тахикардией и брадикардией, ФП, ЖТ, синдромом удлинения QT. Несмотря на значительный объем исследований, литературные данные относительно распространенности тех или иных разновидностей НРС (особенно у реконвалесцентов COVID-19), а также методов их коррекции несколько противоречивы и нуждаются в уточнении. Учитывая влияние аритмии на качество жизни и смертность, активное наблюдение за реконвалесцентами новой коронавирусной инфекции, выявление и разработка подходов к терапии НРС у лиц, перенесших COVID-19, представляются актуальными и перспективными направлениями в современной кардиологии.

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

АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада
ЖА – желудочковая аритмия
ЖТ – желудочковая тахикардия
НРС – нарушения ритма сердца

ПОТ – постуральная ортостатическая тахикардия
СА-блокада – синоатриальная блокада
ФП – фибрилляция предсердий
ЧСС – частота сердечных сокращений

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Malaty M, Kayes T, Amarasekera AT, et al. Incidence and treatment of arrhythmias secondary to coronavirus infection in humans: A systematic review. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(2):e13428. DOI:10.1111/eci.13428
- Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, et al. COVID-19 infection and cardiac arrhythmias. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(8):451-60. DOI:10.1016/j.tcm.2020.08.002
- Sala S, Peretto G, De Luca G, et al. Low prevalence of arrhythmias in clinically stable COVID-19 patients. *PACE*. 2020;43(8):891-3. DOI:10.1111/pace.13987
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. DOI:10.1001/jama.2020.1585
- Huang L, Yao Q, Gu X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet (London, England)*. 2021;398(10302):747-58. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01755-4
- Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? *Pol Arch Intern Med*. 2023;16402. DOI:10.20452/pamw.16402
- Magnusson K, Kristoffersen DT, Dell'Isola A, et al. Post-COVID medical complaints following infection with SARS-CoV-2 Omicron vs Delta variants. *Nat Commun*. 2022;13(1):7363. DOI:10.1038/s41467-022-35240-2
- Menni C, Valdes AM, Polidori L, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet (London, England)*. 2022;399(10335):1618-24. DOI:10.1016/S0140-6736(22)00327-0
- Lazaridis C, Vlachogiannis NI, Bakogiannis C, et al. Involvement of cardiovascular system as the critical point in coronavirus disease 2019 (COVID-19) prognosis and recovery. *Hellenic J Cardiol*. 2020;61(6):381-95. DOI:10.1016/j.hjc.2020.05.004
- Ehrlich H, Elkbali A. Cardiac arrhythmias in COVID-19 patients: A combination of viral comorbidities and pro-arrhythmic drug interactions. *Am J Emerg Med*. 2021;48:363-4. DOI:10.1016/j.ajem.2021.01.077
- Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;59(2):329-36. DOI:10.1007/s10840-020-00789-9
- Duckheim M, Schreieck J. COVID-19 and Cardiac Arrhythmias. *Hamostaseologie*. 2021;41(5):372-8. DOI:10.1055/a-1581-6881
- Сукмарова З.Н., Саидова М.А., Овчинников Ю.В. Экссудативный перикардит в патогенезе нарушений ритма сердца при COVID-19: серия клинических случаев. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(2):3021 [Sukmarova ZN, Saidova MA, Ovchinnikov YuV. Effusive pericarditis in the pathogenesis of cardiac arrhythmias in COVID-19: a case series. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2022;21(2):3021 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3021
- Aranyó J, Bazan V, Lladós G, et al. Inappropriate sinus tachycardia in post-COVID-19 syndrome. *Sci Rep*. 2022;12(1):298. DOI:10.1038/s41598-021-03831-6
- Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (London, England)*. 2021;21(1):e63-7. DOI:10.7861/clinmed.2020-0896
- Hana D, Patel K, Roman S, et al. Clinical Cardiovascular Adverse Events Reported Post-COVID-19 Vaccination: Are They a Real Risk? *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(3):101077. DOI:10.1016/j.cpcardiol.2021.101077
- Vodička S, Zelko E. Differences in Treating Patients with Palpitations at the Primary Healthcare Level Using Telemedical Device Savvy before and during the COVID-19 Pandemic. *Micromachines*. 2022;13(8):1176. DOI:10.3390/mi13081176
- Shiravi AA, Ardekani A, Sheikhabaei E, Heshmat-Gahdarijani K. Cardiovascular Complications of SARS-CoV-2 Vaccines: An Overview. *Cardiol Ther*. 2022;11(1):13-21. DOI:10.1007/s40119-021-00248-0
- Capoferri G, Osthoff M, Egli A, et al. Relative bradycardia in patients with COVID-19. *Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;27(2):295-6. DOI:10.1016/j.cmi.2020.08.013
- Jung LY, Kim JM, Ryu S, Lee CS. Relative bradycardia in patients with COVID-19. *In J Arrhythmia*. 2022;23(1):22. DOI:10.1186/s42444-022-00073-z
- Touafchia A, Bagheri H, Carrié D, et al. Serious bradycardia and remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19): a new safety concerns. *Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;27(5):791.e5-8. DOI:10.1016/j.cmi.2021.02.013
- Жарикова Е.В., Куклина Э.А., Загреков В.И., и др. Причины брадикардии при COVID-19: цитокиновый шторм или противовоспалительная терапия? *Трудный пациент*. 2021;19(7):35-9 [Zharikova EV, Kuklina EA, Zagrekov VI, et al. Causes of bradycardia in COVID-19: cytokine storm or anti-inflammatory therapy? *Trudnyi pacient*. 2021;19(7):35-9 (in Russian)]. DOI:10.224412/2074-10052021-7-35-39
- Zuin M, Rigatelli G, Bilato C, et al. Pre-existing atrial fibrillation is associated with increased mortality in COVID-19 Patients. *J Interv Card Electrophysiol*. 2021;62(2):231-8. DOI:10.1007/s10840-021-00992-2
- Chen MY, Xiao FP, Kuai L, et al. Outcomes of atrial fibrillation in patients with COVID-19 pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021;50:661-9. DOI:10.1016/j.ajem.2021.09.050
- Abrams MP, Wan EY, Waase MP, et al. Clinical and cardiac characteristics of COVID-19 mortalities in a diverse New York City Cohort. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(12):3086-96. DOI:10.1111/jce.14772
- Nabati M, Parsaee H. Potential Cardiotoxic Effects of Remdesivir on Cardiovascular System: A Literature Review. *Cardiovasc Toxicol*. 2022;22(3):268-72. DOI:10.1007/s12012-021-09703-9

27. Colon CM, Barrios JG, Chiles JW, et al. Atrial Arrhythmias in COVID-19 Patients. *JACC. Clin Electrophysiol.* 2020;6(9):1189-90. DOI:10.1016/j.jacep.2020.05.015
28. Bistrovic P, Manola S, Papic I, et al. Atrial fibrillation in COVID-19 patients receiving remdesivir, matched case-control analysis. *Am J Emerg Med.* 2022;59:182-3. DOI:10.1016/j.ajem.2022.04.051
29. Вахненко Ю.В., Доровских И.Е., Домке А.П. Кардиоваскулярная составляющая постковидного синдрома. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2022;(1):56-64 [Vakhnenko YV, Dorovskikh IE, Domke AP. Cardiovascular component of post-COVID-19-syndrome. *Tihookeanskii medicinskii zhurnal.* 2022;(1):56-64 (in Russian)]. DOI:10.34215/1609-1175-2022-1-56-64
30. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзимова А.И., и др. Постковидный синдром и тахикардия: теоретические основы и опыт лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2021;17(2):256-62 [Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, et al. Post-COVID Syndrome and Tachycardia: Theoretical Base and Treatment Experience. *Racional'naia farmakoterapiia v kardiologii.* 2021;17(2):256-62 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-08
31. Guzman-Esquivel J, Mendoza-Hernandez MA, Guzman-Solorzano HP, et al. Clinical Characteristics in the Acute Phase of COVID-19 That Predict Long COVID: Tachycardia, Myalgias, Severity, and Use of Antibiotics as Main Risk Factors, While Education and Blood Group B Are Protective. *Healthcare (Basel, Switzerland).* 2023;11(2):197. DOI:10.3390/healthcare11020197
32. Ståhlberg M, Reistam U, Fedorowski A, et al. Post-COVID-19 Tachycardia Syndrome: A Distinct Phenotype of Post-Acute COVID-19 Syndrome. *Am J Med.* 2021;134(12):1451-6. DOI:10.1016/j.amjmed.2021.07.004
33. Chadda KR, Blakey EE, Huang CL, Jeevaratnam K. Long COVID-19 and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome – Is Dysautonomia to Be Blamed? *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:860198. DOI:10.3389/fcvm.2022.860198
34. Трисветова Е.Л. Синдром постуральной ортостатической тахикардии как проявление постковидного синдрома. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2022;18(2):200-8 [Trisvetova EL. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome as a Manifestation of Post-COVID-19 Syndrome. *Racional'naia farmakoterapiia v kardiologii.* 2022;18(2):200-8 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-11
35. Tarantino N, Della Rocca DG, Zou F, et al. Prevalence, Outcomes, and Management of Ventricular Arrhythmias in COVID-19 Patients. *Card Electrophysiol Clin.* 2022;14(1):11-20. DOI:10.1016/j.ccep.2021.10.002
36. Melchior SE, Schoos MM, Gang U, et al. Recurring episodes of bundle branch reentry ventricular tachycardia due to aortitis preceded by SARS-CoV-2 infection: a case report. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):46. DOI:10.1186/s12872-023-03080-7
37. Singh B, Ryan H, Kredt T, et al. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2(2):CD013587. DOI:10.1002/14651858.CD013587.pub2
38. Diaz-Arocutipa C, Brañez-Condorena A, Hernandez AV. QTc prolongation in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine, chloroquine, azithromycin, or lopinavir/ritonavir: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Safety.* 2021;30(6):694-706. DOI:10.1002/pds.5234
39. Kim MS, An MH, Kim WJ, Hwang TH. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Med.* 2020;17(12):e1003501. DOI:10.1371/journal.pmed.1003501
40. Чистякова М.В., Зайцев Д.Н., Говорин А.В., и др. «Постковидный» синдром: морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4485 [Chistyakova MV, Zaitsev DN, Govorin AV, et al. Post-COVID-19 syndrome: morpho-functional abnormalities of the heart and arrhythmias. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2021;26(7):4485 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4485
41. Banai A, Szekely Y, Lupu L, et al. QT Interval Prolongation Is a Novel Predictor of 1-Year Mortality in Patients With COVID-19 Infection. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:869089. DOI:10.3389/fcvm.2022.869089

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.07.2023



OMNIDOCOR.RU

Диагностика и антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии у взрослых: от рекомендаций к реальной практике

С.А. Рачина^{✉1}, Л.В. Федина^{2,3}, М.В. Сухорукова⁴, И.Н. Сычев^{2,3}, Е.С. Ларин⁵, А.А. Алхлавов¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Нозокомиальная пневмония (НП) представляет собой инфекцию, связанную с оказанием медицинской помощи, которая характеризуется значительными последствиями для пациента и системы здравоохранения. Эффективность лечения в значительной степени зависит от своевременности и адекватности режима антибактериальной терапии. Рост устойчивости грамотрицательных возбудителей НП к антибиотикам повышает риск назначения неадекватной эмпирической терапии, что ухудшает результаты лечения пациентов. Выявление факторов риска инфицирования микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью, тщательный локальный микробиологический мониторинг с детекцией механизмов устойчивости, реализация стратегии контроля антимикробной терапии и применение рациональных комбинаций антибактериальных препаратов имеют огромное значение. Кроме того, необходимо понимать важность использования новых препаратов с активностью в отношении карбапенеморезистентных штаммов, в том числе цефтазидима/авибактама. В обзоре изложены современные данные об этиологии НП, особенности диагностики и принципы антибактериальной терапии НП.

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, пневмония, ассоциированная с искусственной вентиляцией легких, антибиотики, микробиологическая диагностика

Для цитирования: Рачина С.А., Федина Л.В., Сухорукова М.В., Сычев И.Н., Ларин Е.С., Алхлавов А.А. Диагностика и антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии у взрослых: от рекомендаций к реальной практике. Терапевтический архив. 2023;95(11):996–1003. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202467

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Diagnosis and antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in adults: from recommendations to real practice. A review

Svetlana A. Rachina^{✉1}, Ludmila V. Fedina^{2,3}, Marina V. Sukhorukova⁴, Igor N. Sychev^{2,3}, Egor S. Larin⁵, Abdulbari A. Alkhlovov¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Moscow, Russia;

⁵Hospital for War Veterans №3, Moscow, Russia

Abstract

Nosocomial pneumonia is a healthcare-associated infection with significant consequences for the patient and the healthcare system. The efficacy of treatment significantly depends on the timeliness and adequacy of the antibiotic therapy regimen. The growth of resistance of gram-negative pathogens of nosocomial pneumonia to antimicrobial agents increases the risk of prescribing inadequate empirical therapy, which worsens the results of patient treatment. Identification of risk factors for infection with multidrug-resistant microorganisms, careful local microbiological monitoring with detection of resistance mechanisms, implementation of antimicrobial therapy control strategy and use of rational combinations of antibacterial drugs are of great importance. In addition, the importance of using new drugs with activity against carbapenem-resistant strains, including ceftazidime/avibactam, must be understood. This review outlines the current data on the etiology, features of diagnosis and antibacterial therapy of nosocomial pneumonia.

Keywords: nosocomial pneumonia, ventilator-associated pneumonia, antibiotics, microbiological diagnosis

For citation: Rachina SA, Fedina LV, Sukhorukova MV, Sychev IN, Larin ES, Alkhlovov AA. Diagnosis and antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in adults: from recommendations to real practice. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(11):996–1003. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202467

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Рачина Светлана Александровна** – проф. РАН, д-р мед. наук, зав. каф. госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: Svetlana.Rachina@antibiotic.ru; ORCID: 0000-0002-3329-7846

✉ **Svetlana A. Rachina.** E-mail: Svetlana.Rachina@antibiotic.ru; ORCID: 0000-0002-3329-7846

Федина Людмила Владимировна – врач – клинический фармаколог ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», аспирант каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-6417-9535

Ludmila V. Fedina. ORCID: 0000-0002-6417-9535

Эпидемиология и социально-экономическое бремя нозокомиальной пневмонии

Нозокомиальная пневмония (НП), в том числе ассоциированная с искусственной вентиляцией легких (НПИВЛ), остается важной причиной заболеваемости и смертности в мире, несмотря на совершенствование профилактических стратегий и антибактериальной терапии (АБТ) [1]. Заболеваемость НП колеблется от 5 до 20 случаев на 1 тыс. госпитализаций [2]. При этом НП примерно в 10 раз чаще развивается у пациентов, находящихся на ИВЛ [3]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что частота НПИВЛ варьируется от 2 до 16 эпизодов на 1 тыс. дней ИВЛ [4, 5].

Клинические и экономические последствия НП весьма существенны. По результатам исследований, развитие данного осложнения у госпитализированных пациентов связано с более длительным пребыванием в стационаре и ростом затрат на лечение [1, 6]. В двух исследованиях установлено, что присоединение НПИВЛ приводит к увеличению продолжительности ИВЛ на 7,6–11,5 дня и сроков пребывания в стационаре – на 11,5–13,1 дня по сравнению с группой контроля. При этом дополнительные затраты оцениваются в 40 тыс. дол. США на один эпизод НПИВЛ [7, 8].

Летальность при НП также остается высокой [6]. Следует отметить, что на исход лечения помимо особенностей самого пациента оказывают влияние различные факторы – сроки развития данного осложнения, возбудитель НП, своевременность и адекватность назначенного лечения [8, 9].

Структура возбудителей НП и проблемы антибиотикорезистентности

НП может быть вызвана различными возбудителями, что определяется многими факторами – сроки пребывания пациента в лечебном учреждении, тип стационара, госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), политика применения антибиотиков (АБ) и др.

Структура микроорганизмов, выделенных у пациентов с НП нижних дыхательных путей из респираторных образцов в Российской Федерации, представлена на **рис. 1** [10]. Эти данные и ряд других исследований свидетельствуют о том, что наиболее частыми возбудителями НП в РФ являются бактерии порядка *Enterobacterales* – *Klebsiella pneumoniae* и др., *Acinetobacter* spp. и *Pseudomonas aeruginosa* [10–12]. Реже встречаются *Stenotrophomonas maltophilia* и грамположительные бактерии, преимущественно *Staphylococcus aureus*. НП может также носить полимикробный характер, а у отдельных категорий пациентов – вызываться *Pneumocystis jirovecii*, *Legionella pneumophila*, *Burkholderia cepacia* complex и микромикетами [11].

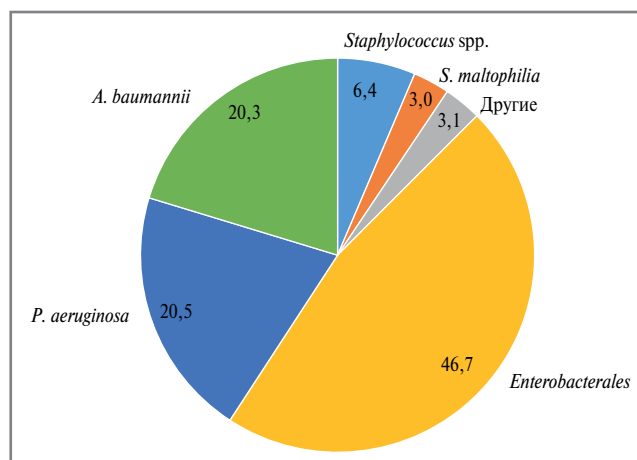


Рис. 1. Частота выделения различных возбудителей НП в многопрофильных стационарах РФ в 2019–2021 гг. по данным карты антибиотикорезистентности ($n=3970$), % [10].

Fig. 1. Frequency of isolation of different pathogens of nosocomial pneumonia in multidisciplinary hospitals of the Russian Federation in 2019–2021 according to the data of the antibiotic resistance map ($n=3970$), % [10].

Рост удельного веса грамотрицательных бактерий (ГОВ) при сокращении доли грамположительных при НП является мировой тенденцией. Она ассоциируется с широким распространением изолятов с множественной лекарственной устойчивостью, что, учитывая ограниченную доступность новых препаратов в РФ, сокращает возможности адекватной эмпирической АБТ всех нозокомиальных инфекций (НИ), включая НП.

В последнее десятилетие глобальное распространение получили устойчивые к карбапенемам представители порядка *Enterobacterales*, экстремально- и панрезистентные *A. baumannii* и *P. aeruginosa* [13].

Наиболее актуальным представителем энтеробактерий при НП в РФ является *K. pneumoniae*, с которой ассоциируется 1/3 всех эпизодов заболевания с установленной этиологией. Основная опасность циркулирующих госпитальных изолятов заключается в наличии приобретенной устойчивости к большинству доступных на сегодняшний день АБ (**табл. 1**). Наиболее высокую активность против *K. pneumoniae* в РФ сохраняют полимиксины и цефтазидим/авибактам. Новая серьезная проблема – появление гипervирulentных полирезистентных изолятов *K. pneumoniae* [14, 15].

A. baumannii занимает 2–3-е место в этиологической структуре НП и является одним из ведущих возбудителей

Информация об авторах / Information about the authors

Сухорукова Марина Витальевна – канд. мед. наук, врач-бактериолог ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0002-1168-2356

Сычев Игорь Николаевич – канд. мед. наук, зав. отд.-нием клинической фармакологии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», доц. каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-2970-3442

Ларин Егор Сергеевич – зам. глав. врача по анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3». ORCID: 0000-0002-7450-6317

Алхлавов Абдулбари Атаевич – ординатор каф. госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0009-0001-3685-4775

Marina V. Sukhorukova. ORCID: 0000-0002-1168-2356

Igor N. Sychev. ORCID: 0000-0002-2970-3442

Egor S. Larin. ORCID: 0000-0002-7450-6317

Abdulbari A. Alkhlovov. ORCID: 0009-0001-3685-4775

Таблица 1. Чувствительность к АБ нозокомиальных изолятов *K. pneumoniae*, выделенных в различных регионах РФ в 2019–2021 гг. (n=3061)* [10]

Table 1. Susceptibility to antibiotics of nosocomial isolates of *K. pneumoniae* isolated in different regions of the Russian Federation in 2019–2021 (n=3061)* [10]

АБ	Изолятов по категориям, %			МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л
	Ч	У	Р		
Азтреонам	15,98	0,69	83,34	–	256
Амикацин	57,11	0,0	42,89	8	512
Ампициллин	0,42	0,13	99,58	–	256
Гентамицин	41,56	0,0	58,44	32	256
Имипенем	51,16	8,23	40,61	2	32
Ко-тримоксазол	21,72	1,93	76,35	–	256
Колистин	94,41	0,13	5,59	0,25	1
Меропенем	44,56	9,83	45,61	8	32
Пиперациллин/тазобактам	16,11	0,0	83,89	–	256
Тобрамицин	15,83	0,0	84,17	32	256
Фосфомицин	40,12	0,0	59,88	64	512
Хлорамфеникол	31,13	0,0	68,87	–	256
Цефепим	12,02	4,77	83,21	128	256
Цефотаксим	10,03	1,05	88,93	–	256
Цефтазидим	12,87	1,57	85,56	–	256
Цефтазидим/авибактам	72,75	0,0	27,25	1	256
Ципрофлоксацин	11,17	2,58	86,25	–	128
Эртапенем	29,37	0,0	70,63	–	32

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3: Ч – чувствительные при стандартном режиме дозирования, У – чувствительные при увеличенной экспозиции, Р – резистентные; *критерии EUCAST, версия 11.0, 2021 г.

НПИВЛ в ОРИТ. Для *A. baumannii* в целом характерна природная резистентность ко многим классам АБ, а с 2010-х годов отмечается быстрое и повсеместное распространение изолятов с приобретенной устойчивостью к карбапенемам [16]. Против *A. baumannii* из зарегистрированных в РФ препаратов предсказуемо высокую активность *in vitro* демонстрируют только полимиксины (табл. 2).

P. aeruginosa – не менее актуальный возбудитель НИ, особенно часто встречающийся у больных, многократно или длительно получавших АБ и/или системные глюкокортикостероиды до развития данного эпизода НП. Инфекции, вызванные *P. aeruginosa*, представляют серьезную проблему для врача, так как возбудитель отличается большим разнообразием потенциальных механизмов резистентности ко всем доступным классам АБ [17]. Чувствительность нозокомиальных изолятов *P. aeruginosa* к АБ, выделенных из респираторных образцов в РФ, представлена в табл. 3.

Традиционно карбапенемы рассматривались как наиболее надежные АБ для эмпирической терапии НИ, вызванной ГОБ. Однако за 10 лет в РФ (с 2011 по 2021 г.) устойчивость энтеробактерий к этой группе препаратов выросла с 2,3 до 58,9% [10].

Проблема еще более актуальна для неферментирующих ГОБ. Так, по данным карты антибиотикорезистентности

Таблица 2. Чувствительность к АБ нозокомиальных изолятов *A. baumannii*, выделенных в различных регионах РФ в 2019–2021 гг. (n=1404)* [10]

Table 2. Susceptibility to antibiotics of nosocomial isolates of *A. baumannii*, isolated in different regions of the Russian Federation in 2019–2021 (n=1404)* [10]

АБ	Изолятов по категориям, %			МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л
	Ч	У	Р		
Колистин	99,59	0,0	0,41	0,5	1
Ко-тримоксазол	28,23	6,59	65,18	16	256
Тобрамицин	32,42	0,0	67,58	–	256
Гентамицин	18,89	0,0	81,11	–	256
Меропенем	8,86	6,32	84,82	64	128
Имипенем	9,2	2,68	88,12	32	64
Амикацин	9,13	0,0	90,87	–	512
Ципрофлоксацин	0,0	2,2	97,8	–	128

Таблица 3. Чувствительность к АБ нозокомиальных изолятов *P. aeruginosa*, выделенных в различных регионах РФ в 2019–2021 гг. (n=1738)* [10]

Table 3. Susceptibility to antibiotics of nosocomial isolates of *P. aeruginosa* isolated in different regions of the Russian Federation in 2019–2021 (n=1738)* [10]

АБ	Изолятов по категориям, %			МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л
	Ч	У	Р		
Колистин	99,48	0,0	0,52	–	1
Цефтазидим/авибактам	66,69	0,0	33,31	4	64
Цефтолозан/тазобактам	64,44	0,0	35,56	0,5	256
Амикацин	61,68	0,0	38,32	4	128
Азтреонам	0,0	58,57	41,43	16	128
Тобрамицин	57,02	0,0	42,98	1	256
Меропенем	44,99	10,59	44,42	4	64
Цефепим	0,0	55,12	44,88	8	128
Цефтазидим	0,0	52,3	47,7	8	128
Ципрофлоксацин	0,0	48,79	51,21	1	64
Имипенем	0,0	47,35	52,65	8	128
Пиперациллин/тазобактам	0,0	46,09	53,91	32	256

(АБР) России, удельный вес устойчивых к карбапенемам изолятов *P. aeruginosa* и *A. baumannii* на 2021 г. составил 32,9 и 87,2% соответственно [10].

Формирование устойчивости к карбапенемам у ГОБ может обуславливаться рядом механизмов, но доминирующим является продукция карбапенемаз. Эта группа ферментов, инактивирующих β-лактамы АБ, включает сериновые протеазы (например, КРС и ОХА-подобные ферменты), а также металло-β-лактамазы, такие как IMP, NDM и VIM. Гены карбапенемаз локализованы на различных подвижных элементах, что определяет их способность к быстрому внутри- и межвидовому распространению [18].

Еще одной серьезной проблемой является рост устойчивости энтеробактерий к полимиксинам (полимиксин В, Колистин) [19]. Около 8% изолятов *K. pneumoniae*, выделенных в РФ за 2011–2021 гг., резистентны к данному классу АБ [10]. Главная детерминанта устойчивости к полимиксину В – это переносимый плазмидами ген *mcr-1*, кодирующий фермент фосфатидилэтаноламинотрансферазу, которая нарушает нормальный синтез липополисахарида клеточной стенки бактерии [20].

Устойчивость к Колистину среди *A. baumannii* и *P. aeruginosa* в РФ остается невысокой, но требует тщательного мониторинга ввиду существенного роста частоты назначения данного класса АБ при НИ.

К сожалению, исследования этиологии НП, развившихся вне ОРИТ, в РФ остаются немногочисленными, что, вероятно, связано с большими сложностями получения у данной группы пациентов клинических образцов.

Следует также иметь в виду, что в многоцентровых исследованиях по мониторингу резистентности к АБ, как правило, участвуют крупные многопрофильные стационары, располагающие хорошо оснащенными микробиологическими лабораториями и более широкими возможностями по назначению современных АБ. Соответственно, имеющиеся данные по структуре возбудителей НП и профиль их чувствительности к АБ могут не отражать текущую эпидемиологическую ситуацию в терапевтических, пульмонологических отделениях стационаров РФ и отличаться от таковой в конкретном лечебном учреждении.

Знание локальной эпидемиологии – неотъемлемое условие формирования наиболее оптимальных протоколов эмпирической и этиотропной АБТ НП. Сложности в разработке единых рекомендаций также диктуют необходимость более широкого внедрения в клиническую практику современных методов микробиологической диагностики.

Особенности диагностики НП

Своевременная диагностика НП и НПИВЛ представляет сложную клиническую задачу. Согласно клиническим рекомендациям НП следует заподозрить у госпитализированного >48 ч пациента с вновь появившимися или прогрессирующими инфильтративными изменениями в легочной паренхиме при выполнении визуализирующих исследований (рентгенографии, компьютерной томографии органов грудной клетки) в сочетании с такими клиническими признаками инфекции, как лихорадка, продукция гнойной мокроты и/или лейкоцитоз [1, 11].

Однако нужно учитывать, что отдельно взятые симптомы и признаки могут являться недостаточно чувствительными и/или специфичными для диагностики НП [21–23]. Это связано с тем, что клинические проявления НП, а также лабораторные маркеры часто дополняются (а иногда и маскируются) симптомами и признаками основного заболевания. Характерный для пневмонии синдром очагового уплотнения легочной ткани может обуславливаться появлением ателектазов, развитием инфаркта легкого вследствие тромбозов легочной артерии.

Используемая для диагностики НПИВЛ шкала оценки инфекции легких (CPIS) отличает умеренную диагностическую точность [24, 25]. Кроме того, вопрос надежности ее применения для выявления НП у неинтубированных больных остается открытым.

В российских клинических рекомендациях наряду с CPIS для диагностики НП предлагается использовать критерии Центра по контролю за инфекционными заболеваниями США, которые включают в себя комбинацию

рентгенологических признаков (например, новые, прогрессирующие или персистирующие инфильтраты в легких), системных проявлений инфекции (лихорадка и др.) и симптомов поражения нижних дыхательных путей (гнойная мокрота, одышка и др.) [26].

Следует подчеркнуть, что данные критерии разрабатывались в первую очередь для унификации определения НП и единообразия регистрации случаев инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Соответственно, их диагностическая точность требует дальнейшего изучения, в том числе в российской популяции.

Как указывалось выше, ранняя микробиологическая диагностика в настоящее время играет ключевую роль при выборе тактики АБТ у пациентов с НП [1, 6, 11]. Подробно существующие возможности и перспективные методы исследования, включая молекулярные, изложены в обзорах Ю.А. Янович и соавт. и Е. Ху и соавт. [27, 28].

Одним из актуальных вопросов культуральной диагностики при НП является выбор клинических образцов для исследования – мокрота, трахеальный аспират, бронхоальвеолярный лаваж. Этиологический диагноз НП при культуральном исследовании мокроты считается достоверным только в случае обнаружения облигатных патогенов. Выделение условно-патогенных микроорганизмов позволяет рассматривать их как вероятных возбудителей, при этом обязательным компонентом исследования является микроскопия мазка, окрашенного по Граму, которая проводится с целью оценки качества образца мокроты [27].

Сравнительная оценка полезности трахеального аспирата и бронхоальвеолярного лаважа в клинической диагностике НПИВЛ остается противоречивой. Несмотря на тенденцию к более высокой диагностической точности инвазивных образцов с количественной оценкой микробной нагрузки и возможностью более эффективной оптимизации режимов АБТ, надежных доказательств их преимуществ с точки зрения влияния на клинические исходы пациентов с НП не получено [1, 29].

Важное значение при культуральном исследовании отводится также срокам получения клинических образцов, которые рекомендуется собирать до начала и перед каждой сменой режима АБТ [1].

Молекулярные методы, такие как метод полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме реального времени, метод полимеразной цепной реакции с последующим секвенированием продуктов амплификации, методы высокопроизводительного секвенирования или секвенирования нового поколения, также находят все более широкое применение в диагностике НП [30, 31]. Несмотря на некоторые ограничения, они обладают несомненным преимуществом – возможностью более быстрого выявления возбудителей и наиболее значимых маркеров АБР, в том числе непосредственно в клинических образцах.

Общие принципы АБТ НП

Системная АБТ занимает ключевое место в лечении НП и НПИВЛ, так как при своевременном назначении и адекватном выборе препаратов улучшает прогноз. Основные принципы АБТ НП изложены на страницах российских и зарубежных клинических рекомендаций [1, 6, 11]. Одним из важных общих принципов лечения НП и НПИВЛ является как можно более раннее начало АБТ с момента верификации диагноза, особенно в случае тяжелого течения заболевания и развития серьезных осложнений. Известно, что как неадекватная, так и несвоевременная АБТ тяжелых инфекций приводит к ухудшению прогноза [32, 33].

Таблица 4. Стратификация больных НП и НПИВЛ и рекомендации по эмпирической АБТ [1, 6, 11]**Table 4. Stratification of patients with nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia and recommendations for empiric antibiotic therapy [1, 6, 11]**

Европейские рекомендации, 2017 г.	Североамериканские рекомендации, 2016 г.	Российские рекомендации, 2016 г.
Низкий риск: АБ узкого спектра, активный против MSSA и ГОВ*	Низкий риск: Монотерапия АБ, активным против MSSA и <i>Pseudomonas</i> spp.	Ранняя НП без факторов риска ПРВ/ЭРВ: Ингибиторозащищенный аминопенициллин, или ЦС III без антисинегнойной активности, или карбапенем без антисинегнойной активности, или фторхинолон + антиMRSA АБ при высокой частоте в отделении
Высокий риск: Без септического шока Монотерапия АБ широкого спектра действия, активным против >90% вероятных ГОВ	Высокий риск: Комбинация 2 антисинегнойных АБ из разных групп при наличии факторов риска ПРВ или >10% ГОВ устойчивы к АБ, выбранному для монотерапии, + АнтиMRSA АБ, если доля таких изолятов >10–20%	Поздняя НП, НПИВЛ или факторы риска ПРВ/ЭРВ: Карбапенем с антисинегнойной активностью, или ингибиторозащищенный β-лактам с антисинегнойной активностью ± амикацин + антиMRSA АБ при наличии факторов риска MRSA
Высокий риск: Септический шок Комбинация 2 антисинегнойных АБ + АБ, активные против <i>Acinetobacter</i> spp. и БЛРС (+) <i>Enterobacterales</i> , если актуальны, + АнтиMRSA АБ, если доля таких изолятов >25%		
Высокий риск: • госпитализация ≥5 дней • прогнозируемая летальность >15% • предшествующая АБТ • предшествующая колонизация ПРВ • локальная эпидемиологическая ситуация (доля ПРВ>25%)	Высокий риск: • госпитализация ≥5 дней • предшествующее внутривенное введение АБ • ПОН (септический шок, ОРДС, ОПП с ЗПТ)	Риск ПРВ/ЭРВ: • системная АБТ (2 и более дней) <90 дней • высокий уровень АБР у основных возбудителей в отделении госпитализации в течение >2 дней <90 дней • пребывание в домах длительного ухода • хронический диализ ≤30 дней • наличие члена семьи с инфекцией, вызванной ПРВ/ЭРВ

Примечание. MSSA – метициллин-чувствительный *S. aureus*, ЭРВ – экстремально резистентные возбудители, ПОН – полиорганная недостаточность, ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром, ОПП – острое повреждение почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия; * без известных механизмов приобретенной резистентности к применяющимся АБ, БЛРС – β-лактамазы расширенного спектра.

Основная проблема, с которой сталкиваются врачи при назначении эмпирической АБТ НП, – необходимость найти разумный баланс между обеспечением достаточного антимикробного «покрытия» потенциальных возбудителей НП и нежелательными последствиями назначения АБ широкого спектра действия/комбинированной АБТ как для самого пациента (увеличение риска нежелательных лекарственных реакций и суперинфекций), так и для стационара в целом (риск селекции АБР).

Важным этапом выбора оптимального лечения является стратификация пациентов на группы риска. Так, североамериканские и европейские эксперты предлагают выделять среди больных НП и НПИВЛ группу высокого и низкого риска на основании тяжести состояния, прогноза, вероятности инфицирования полирезистентными возбудителями (ПРВ) с учетом наличия индивидуальных факторов риска и того окружения, в котором развилось заболевание [1, 6].

Пациенты низкого риска могут получать монотерапию АБ относительно узкого спектра, высокого – монотерапию или комбинации АБ, активные в отношении ГОВ, в том числе *P. aeruginosa*, а также метициллинорезистентных *S. aureus* (MRSA) при условии их достаточно высокой распространенности в стационаре (табл. 4).

В российских рекомендациях также предложена стратификация больных НП: при выборе режима АБТ учитываются сроки развития заболевания (ранняя vs поздняя НП и НПИВЛ) и наличие факторов риска выявления поли-/экстремально резистентных возбудителей. При этом аналогично североамериканским и европейским документам в первом случае допускается использование таких АБ, как

ингибиторозащищенные аминопенициллины, цефалоспорины (ЦС) III поколения без антисинегнойной активности, во втором препаратами выбора являются антисинегнойные карбапенемы, которые назначаются в комбинации с одним из АБ, активных против MRSA [11].

В отношении выбора препаратов для эмпирической АБТ североамериканские эксперты не рекомендуют использовать аминогликозиды, если доступны альтернативные АБ, так как они не создают адекватных концентраций в легочной паренхиме, а их применение приводит к худшим клиническим исходам [1]. Европейские коллеги, напротив, рассматривают этот класс АБ как один из основных компонентов комбинированной АБТ при выявлении ГОВ [6]. Аналогичным образом американские эксперты не рекомендуют использовать Колистин при НП, если имеются альтернативы, из-за риска нефротоксичности данного препарата и потенциальной селекции АБР, в то время как в европейских рекомендациях подобные ограничения отсутствуют. Также североамериканское руководство содержит рекомендацию дополнять внутривенную АБТ ингаляциями Колистина при НПИВЛ, вызванной возбудителями с чувствительностью только к данному классу АБ [1].

Различные позиции экспертов по комбинированной АБТ, использованию ингаляционных АБ свидетельствуют о противоречивых данных клинических исследований по этим вопросам, что препятствует достижению консенсуса.

В целом, видимо, отношение к использованию комбинаций АБ при НП и НПИВЛ должно быть взвешенным в связи с ограниченным количеством доказательств, демонстрирующих благоприятное влияние такой тактики на прогноз.

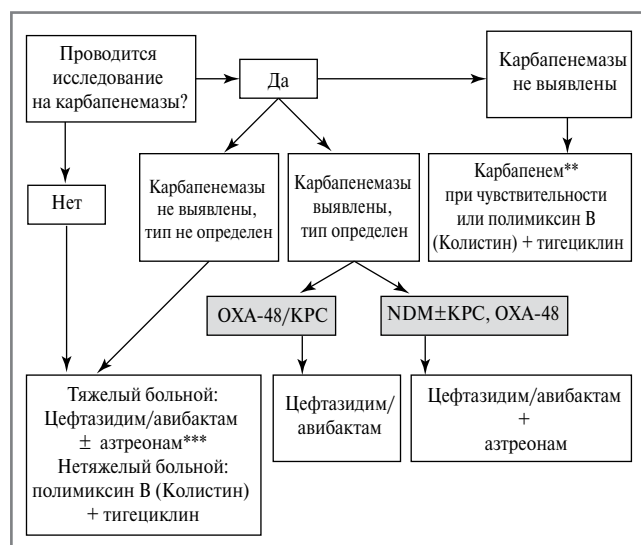


Рис. 2. Алгоритм выбора АБТ при НП, вызванной карбапенеморезистентными* *Enterobacteriales*.

*Изолят устойчив к меропенему и/или имипенему; скрининг на продукцию карбапенемаз рекомендуется во всех случаях, обязателен при МПК>0,125 мг/л;

при сохранении чувствительности *in vitro* к одному из карбапенемов (например, имипенему) возможно его назначение; *азтреонам не назначается только при наличии эпидемиологических данных о низкой распространенности (<10%) в стационаре/отделении NDM карбапенемаз.

Fig. 2. Choice of antibiotic therapy for nosocomial pneumonia caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriales*.

В недавно опубликованном исследовании А. Foucrier и соавт. при лечении пациентов с НПИВЛ, вызванной *P. aeruginosa*, различий в эффективности моно- и комбинированной АБТ не наблюдалось [34]. Комбинации АБ скорее могут рассматриваться как вынужденная мера и использоваться при невозможности в рамках монотерапии перекрыть весь спектр наиболее актуальных возбудителей НП, среди которых доля поли- и экстремально резистентных энтеробактерий, *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. неуклонно растет.

Перспективы применения ингаляционных АБ при НП и НПИВЛ, несмотря на присутствие в ряде рекомендаций, также остаются неясными. Выполненные в последнее время рандомизированные клинические исследования не продемонстрировали позитивного влияния на выживаемость и клинический успех в случае добавления ингаляционных АБ к системной АБТ [35], поэтому их назначение скорее может обсуждаться при отсутствии других, более эффективных терапевтических опций.

Текущие проблемы АБР ключевых возбудителей НП в РФ изложены выше и в других российских обзорах [36, 37]. Рост устойчивости к карбапенемам нозокомиальных изолятов ГОБ привел к существенному снижению их эффективности при НП и стимулировал исследования по разработке новых препаратов, преодолевающих основные механизмы резистентности к данному классу АБ.

Одним из таких препаратов является цефтазидим/авибактам, представляющий собой комбинацию ЦС III поколения с антисинегнойной активностью и новый не-β-лактамный ингибитор β-лактамаз. Авибактам связывается с β-лактамазами расширенного спектра, AmpC *P. aeruginosa* и *Enterobacteriales*, а также сериновыми карбапенемазами KPC и OXA-48 *K. pneumoniae* и ряда других энтеробактерий и в

комбинации с цефтазидимом обеспечивает восстановление активности цефтазидима против изолятов, продуцирующих перечисленные типы ферментов [38]. Эффективность цефтазидима/авибактама при НП и НПИВЛ, в том числе в случае инфицирования карбапенеморезистентными энтеробактериями, подтверждена в различных рандомизированных клинических исследованиях и метаанализах.

При сравнении результатов лечения инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, в метаанализе Н. Zhong и соавт. цефтазидим/авибактам ассоциировался с достоверно более высокой вероятностью достижения клинического эффекта и более низкой летальностью vs АБ сравнения [39]. L. Onorato и соавт. не выявили преимуществ комбинированной АБТ по сравнению с монотерапией цефтазидимом/авибактамом при инфекциях, вызванных устойчивыми к карбапенемам изолятами энтеробактерий и *P. aeruginosa* [40].

В ретроспективном наблюдательном исследовании назначение цефтазидима/авибактама значимо улучшало вероятность клинического успеха и выживаемость среди крайне тяжелых больных, находящихся на ИВЛ, с инфекциями, вызванными устойчивыми к карбапенемам *Enterobacteriales* [41].

В то же время следует отметить, что цефтазидим/авибактам остается неактивным против энтеробактерий, продуцирующих металло-β-лактамазы (в данном случае необходимо его комбинировать с азтреонамом), а также карбапенеморезистентных изолятов *Acinetobacter* spp. [38].

Разнообразие возбудителей НИ и механизмов их приобретенной устойчивости к АБ в РФ делает чрезвычайно затруднительной эмпирическую АБТ НП и НПИВЛ и демонстрирует необходимость максимально ранней идентификации возбудителей с использованием всех доступных методов.

С этим аспектом напрямую связана и общепринятая концепция ранней деэскалации АБТ при НП, заключающейся в замене эмпирического режима на АБ более узкого спектра при наличии данных о чувствительности выделенного возбудителя либо отмене части препаратов, назначавшихся в рамках комбинированной АБТ [42, 43].

Рекомендации по оптимальной этиотропной терапии НП и НПИВЛ представлены на страницах североамериканских и российских клинических рекомендаций [1, 11]. Однако важно подчеркнуть, что эпидемиология АБР, доступные терапевтические опции и методы этиологической диагностики НИ существенно изменились с момента публикации данных документов. В этой связи более актуальными с практической точки зрения являются регулярно обновляемые методические рекомендации и национальные руководства по АБТ инфекций, вызванных ПРВ [44–46].

При планировании локальных алгоритмов АБТ помимо эпидемиологических данных важно учитывать возможности микробиологической лаборатории, наличие и доступность конкретных АБ, а также тяжесть состояния больных. Пример такого алгоритма для лечения пациентов с НП и НПИВЛ, вызванной устойчивыми к карбапенемам энтеробактериями, представлен на **рис. 2**.

Оптимальная длительность АБТ НП является еще одним предметом обсуждения экспертов и окончательно не определена. Данные двух метаанализов, в которых сравнивалась эффективность 7 и 15-дневного курса лечения НП и НПИВЛ, не выявили различий между группами по таким показателям, как летальность, длительность пребывания в ОРИТ, продолжительность ИВЛ и частота рецидивов [47, 48]. Целесообразность сокращения использования АБ в среднем до 7 дней обусловлена также риском суперинфекций, который возрастает

в случае пролонгации АБТ и ассоциируется в большинстве случаев с «проблемными» неферментирующими ГОБ [49].

В то же время пациенты с НП представляют собой весьма вариабельную когорту с точки зрения исходной тяжести, характера течения заболевания, ответа на терапию. Очевидно, что фиксированного 7-дневного курса может быть недостаточно для пациентов с иммунодефицитом, при развитии осложнений (абсцесс легкого, эмпиема, формирование полостей деструкции и др.), при стафилококковой бактериемии, в случае неадекватной или неэффективной стартовой АБТ. В одном из недавних метаанализов риск рецидива при назначении короткого курса АБ оказался также выше при НПИВЛ, ассоциированной с неферментирующими ГОБ [50]. Однако авторы метаанализа обращают внимание на ограниченное количество исследований и невысокое качество имеющихся доказательств.

В российских и североамериканских рекомендациях в дополнение к клинической оценке предлагается определять в динамике уровень прокальцитонина – его нормализация или снижение на 90% от исходной величины, по мнению российских экспертов, может стать основанием для отмены АБ [1, 11]. В то же время целесообразность рутинного мониторинга прокальцитонина, учитывая достаточно высокую стоимость количественного теста, вызывает сомнение, так как вряд ли внесет какой-либо вклад в тактику лечения больных, где по клиническим критериям возможна отмена АБ через 7 дней терапии. Его ценность, видимо,

будет возрастать в ситуациях клинической неопределенности, особенно в случае необходимости пролонгации АБТ на срок более 10 дней.

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

АБ – антибиотик
АБР – антибиотикорезистентность
АБТ – антибактериальная терапия
ГОБ – грамотрицательные бактерии
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
МПК – минимальная подавляющая концентрация
НИ – нозокомиальная инфекция

НП – нозокомиальная пневмония
НПИВЛ – нозокомиальная пневмония, ассоциированная с искусственной вентиляцией легких
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ПРВ – полирезистентные возбудители
ЦС – цефалоспорины
MRSA – метициллинорезистентные *Staphylococcus aureus*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61-111. DOI:10.1093/cid/ciw353
- American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):388-416. DOI:10.1164/rccm.200405-644ST
- Walter J, Haller S, Quinten C, et al. Healthcare-associated pneumonia in acute care hospitals in European Union/European Economic Area countries: an analysis of data from a point prevalence survey, 2011 to 2012. *Euro Surveill*. 2018;23(32):1700843. DOI:10.2807/1560-7917.ES.2018.23.32.1700843
- Rosenthal VD, Maki DG, Jamulitrat S, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003–2008, issued June 2009. *Am J Infect Control*. 2010;38(2):95-104.e2. DOI:10.1016/j.ajic.2009.12.004
- Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004–2009. *Am J Infect Control*. 2012;40(5):396-407. DOI:10.1016/j.ajic.2011.05.020
- Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*. 2017;50(3):1700582. DOI:10.1183/13993003.00582-2017
- Giuliano KK, Baker D, Quinn B. The epidemiology of nonventilator hospital-acquired pneumonia in the United States. *Am J Infect Control*. 2018;46(3):322-7. DOI:10.1016/j.ajic.2017.09.005
- Zaragoza R, Vidal-Cortés P, Aguilar G, et al. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. *Crit Care*. 2020;24(1):383. DOI:10.1186/s13054-020-03091-2
- Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2001;27(2):355-62. DOI:10.1007/s001340000640
- База данных AMRmap. Режим доступа: <https://amrmap.ru>. Ссылка активна на 31.08.2023 [AMRmap database. Available at: <https://amrmap.ru>. Accessed: 31.08.2023 (in Russian)].
- Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации. Под ред. Б.Р. Гельфанда; отв. ред. Д.Н. Проценко, Б.З. Белоцерковский. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2016 [Nozokomial'naia pnevmoniia u vzroslykh: Rossiiskie natsional'nyie rekomendatsii. Pod red. BR Gel'fanda; отв. red. DN Protsenko, BZ Belotserkovskii. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: Meditsinskoie informatsionnoie agentstvo, 2016 (in Russian)].
- Petrov A, Quintana W, Mosquera P, et al. Etiology of nosocomial pneumonia in multidisciplinary hospital. *Eur Respir J*. 2018;52:PA1963. DOI:10.1183/13993003.congress-2018.PA1963
- Liu P, Li X, Luo M, et al. Risk Factors for Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Infection: A Meta-Analysis. *Microb Drug Resist*. 2018;24(2):190-8. DOI:10.1089/mdr.2017.0061
- Агеев В.А., Агеев И.В., Сидоренко С.В. Конвергенция множественной резистентности и гипervирулентности у Klebsiella pneumoniae. *Инфекция и иммунитет*. 2022;12(3):450-60 [Ageevets VA, Ageevets IV, Sidorenko SV. Convergence of multiple resistance and hypervirulence in Klebsiella pneumoniae. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2022;12(3):450-60 (in Russian)]. DOI:10.15789/2220-7619-COM-1825
- Choby JE, Howard-Anderson J, Weiss DS. Hypervirulent Klebsiella pneumoniae – clinical and molecular perspectives. *J Intern Med*. 2020;287(3):283-300. DOI:10.1111/joim.13007
- Antunes LC, Visca P, Towner KJ. Acinetobacter baumannii: evolution of a global pathogen. *Pathog Dis*. 2014;71(3):292-301. DOI:10.1111/2049-632X.12125
- Pang Z, Raudonis R, Glick BR, et al. Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv*. 2019;37(1):177-92. DOI:10.1016/j.biotechadv.2018.11.013

18. Arzanlou M, Chai WC, Venter H. Intrinsic, adaptive and acquired antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria. *Essays Biochem.* 2017;61(1):49-59. DOI:10.1042/EBC20160063
19. Karakontantis S, Kritsotakis EI, Gikas A. Treatment options for *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* co-resistant to carbapenems, aminoglycosides, polymyxins and tigecycline: an approach based on the mechanisms of resistance to carbapenems. *Infection.* 2020;48(6):835-51. DOI:10.1007/s15010-020-01520-6
20. Sun S, Gao H, Liu Y, et al. Co-existence of a novel plasmid-mediated efflux pump with colistin resistance gene *mcr* in one plasmid confers transferable multidrug resistance in *Klebsiella pneumoniae* fluid. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1102-13. DOI:10.1080/22221751.2020.1768805
21. Fernando SM, Tran A, Cheng W, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients – a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1170-9. DOI:10.1007/s00134-020-06036-z
22. Fábregas N, Ewig S, Torres A, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax.* 1999;54(10):867-73. DOI:10.1136/thx.54.10.867
23. Рачина С.А., Синопалинчиков А.И. Инфекционные заболевания нижних дыхательных путей. В кн.: Основы внутренней медицины. В 2 т. Т 1. Перераб. доп., под ред. В.С. Моисеева, Ж.Д. Кобалава, И.В. Маева и др. М.: МИА, 2020; с. 145-69 [Rachina SA, Sinopal'nikov AI. Infektsionnyye zabolovaniia nizhnikh dykhatel'nykh putei. V kn.: Osnovy vnutrennei meditsiny. V 2 t. T 1. Pererab. dop., pod red. VS Moiseieva, ZhD Kobalava, IV Mayeva i dr. Moscow: MIA, 2020; p. 145-69 (in Russian)].
24. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143(5 Pt. 1):1121-9. DOI:10.1164/ajrccm/143.5_Pt_1.1121
25. Shan J, Chen HL, Zhu JH. Diagnostic accuracy of clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Respir Care.* 2011;56(8):1087-94. DOI:10.4187/respcare.01097
26. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36(5):309-32. DOI:10.1016/j.ajic.2008.03.002
27. Янович Ю.А., Рачина С.А., Сухорукова М.В., и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых: структура возбудителей и новые возможности этиологической диагностики. *Фарматека.* 2019;26(5):39-46 [Yanovich YuA, Rachina SA, Sukhorukova MV, et al. Nosocomial pneumonia in adults: structure of pathogens and new possibilities of etiological diagnosis. *Pharmateka.* 2019;26(5):39-46 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateka.2019.539-46
28. Xu E, Pérez-Torres D, Fragkou PC, et al. Nosocomial Pneumonia in the Era of Multidrug-Resistance: Updates in Diagnosis and Management. *Microorganisms.* 2021;9(3):534. DOI:10.3390/microorganisms9030534
29. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med.* 2006;355(25):2619-30. DOI:10.1056/NEJMoa052904
30. Torres A, Lee N, Cilloniz C, et al. Laboratory diagnosis of pneumonia in the molecular age. *Eur Respir J.* 2016;48(6):1764-78. DOI:10.1183/13993003.01144-2016
31. Roisin S, Huang TD, de Mendonça R, et al. Prospective evaluation of a high multiplexing real-time polymerase chain reaction array for the rapid identification and characterization of bacteria causative of nosocomial pneumonia from clinical specimens: a proof-of-concept study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(1):109-16. DOI:10.1007/s10096-017-3108-3
32. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med.* 2018;44(6):925-8. DOI:10.1007/s00134-018-5085-0
33. Oczkowski S, Alshamsi F, Belley-Cote E, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021: highlights for the practicing clinician. *Pol Arch Intern Med.* 2022;132(7-8):16290. DOI:10.20452/pamw.16290
34. Foucrier A, Dessalle T, Tuffet S, et al. Association between combination antibiotic therapy as opposed as monotherapy and outcomes of ICU patients with *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an ancillary study of the iDIAPASON trial. *Crit Care.* 2023;27(1):211. DOI:10.1186/s13054-023-04457-y
35. Palmer LB, Smaldone GC. The Unfulfilled Promise of Inhaled Therapy in Ventilator-Associated Infections: Where Do We Go from Here? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2022;35(1):11-24. DOI:10.1089/jamp.2021.0023
36. Белоцерковский Б.З., Проценко Д.Н., Гельфанд Е.Б. Антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии в эпоху роста резистентности к карбапенемам. *Анестезиология и реаниматология.* 2018;63(5):22-35 [Belotserkovskiy BZ, Protsenko DN, Gelfand EB. Antimicrobial therapy of nosocomial pneumonia in era of growth of resistance to carbapenems. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2018;63(5):22-35 (in Russian)]. DOI:10.17116/anaesthesiology201805122
37. Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О. Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антибактериальной терапии. *Антибиотики и химиотерапия.* 2020;65(5-6):41-69 [Yakovlev SV, Suvorova MP, Bykov AO. Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacterales: Epidemiology, Clinical Significance, and Possibilities for Antibiotic Therapy Optimization. *Antibiotiki i Khimioterapiya.* 2020;65(5-6):41-69 (in Russian)]. DOI:10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69
38. Sharma R, Park TE, Moy S. Ceftazidime-Avibactam: A Novel Cephalosporin/ β -Lactamase Inhibitor Combination for the Treatment of Resistant Gram-negative Organisms. *Clin Ther.* 2016;38(3):431-44. DOI:10.1016/j.clinthera.2016.01.018
39. Zhong H, Zhao XY, Zhang ZL, et al. Evaluation of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam in the treatment of Gram-negative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;52(4):443-50. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2018.07.004
40. Onorato L, Di Caprio G, Signoriello S, Coppola N. Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: A meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;54(6):735-40. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2019.08.025
41. Tsolaki V, Mantzarlis K, Mpakalis A, et al. Ceftazidime-Avibactam To Treat Life-Threatening Infections by Carbapenem-Resistant Pathogens in Critically Ill Mechanically Ventilated Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(3):e02320-19. DOI:10.1128/AAC.02320-19
42. Plata-Menchaca EP, Ferrer R. Current treatment of nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Rev Esp Quimioter.* 2022;35 Suppl. 3(Suppl. 3):25-9. DOI:10.37201/req/s03.06.2022
43. De Bus L, Depuydt P, Steen J, et al. Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study. *Intensive Care Med.* 2020;46(7):1404-17. DOI:10.1007/s00134-020-06111-5
44. Белобородов В.Б., Голощапов О.В., Гусаров В.Г., и др. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.). *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2022;19(2):84-114 [Beloborodov VB, Goloschapov OV, Gusev VG, et al. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum "Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms" (update 2022). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2022;19(2):84-114 (in Russian)]. DOI:10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114
45. Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(4):521-47. DOI:10.1016/j.cmi.2021.11.025
46. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections [published online ahead of print, 2023 Jul 18]. *Clin Infect Dis.* 2023;ciad428. DOI:10.1093/cid/ciad428
47. Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA, et al. Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2013;144(6):1759-67. DOI:10.1378/chest.13-0076
48. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(8):CD007577. DOI:10.1002/14651858.CD007577.pub3
49. Tan YX, Wong GW, Tan YH. Superinfection associated with prolonged antibiotic use in non-ventilator associated hospital-acquired pneumonia. *Int J Clin Pharm.* 2021;43(6):1555-62. DOI:10.1007/s11096-021-01282-7
50. Cheema HA, Ellahi A, Hussain HU, et al. Short-course versus prolonged-course antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care.* 2023;78:154346. DOI:10.1016/j.jcrc.2023.154346

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.09.2023



OMNIDOCTOR.RU

Патогенетические подходы к коррекции сосудистого звена гомеостаза при COVID-19: обзор

А.А. Шульдяков[✉], А.Н. Смагина, К.Х. Рамазанова, Е.П. Ляпина, Ю.Р. Чаббаров, Н.А. Шешина, А.А. Жук

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

Аннотация

Неблагоприятный исход у больных COVID-19 в начальной фазе заболевания часто обусловлен развитием цитокинового шторма, эндотелиальной дисфункцией, сдвигами в системе гемостаза, микроангиопатией, ангиоцентрическим воспалением и патологическим ангиогенезом, что требует прицельного терапевтического воздействия на данные звенья патогенеза, однако в настоящее время все еще не определен препарат с доказанной высокой эффективностью. В текущем обзоре проведен анализ литературных данных по патогенезу поражения сосудистого звена гомеостаза организма, эндотелиальной дисфункции и возможных путей коррекции имеющихся сдвигов у пациентов с COVID-19. При снижении содержания кислорода в ткани одним из важнейших механизмов адаптации служит активация сукцинатоксидазного пути, но в условиях длительной гипоксии и интоксикации запас сукцината быстро истощается. Именно поэтому экзогенное введение янтарной кислоты может усилить адаптационные возможности организма и улучшить прогноз у пациентов с COVID-19. Препараты янтарной кислоты способствуют нормализации энергообмена и уменьшению окислительного стресса, особенно в комбинации с инозином, никотинамидом и рибофлавином, и широко используются в клинической практике при различных нозологических формах. С учетом анализа данных о механизмах клинических эффектов сукцинатсодержащих препаратов данную группу медикаментов можно рассматривать как перспективную в отношении коррекции сосудистых нарушений при COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, сукцинаты, Реамберин®, Цитофлавин®, эндотелиальная дисфункция

Для цитирования: Шульдяков А.А., Смагина А.Н., Рамазанова К.Х., Ляпина Е.П., Чаббаров Ю.Р., Шешина Н.А., Жук А.А. Патогенетические подходы к коррекции сосудистого звена гомеостаза при COVID-19: обзор. Терапевтический архив. 2023;95(11):1004–1008. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202487

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Pathogenetic approaches to the correction of vascular homeostasis in patients with COVID-19: A review

Andrey A. Shuldyakov[✉], Anna N. Smagina, Kristina Kh. Ramazanova, Elena P. Lyapina, Yusef R. Chabbarov, Natalia A. Sheshina, Alena A. Zhuk

Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Abstract

The adverse outcomes in patients with COVID-19 in the initial phase of the disease are often due to the development of cytokine storm, endothelial dysfunction, shifts in the hemostasis system, microangiopathy, angiocentric inflammation, and pathological angiogenesis, which require targeted therapy. Unfortunately, to date, there is still no drug with proven high efficacy. This review is to analyse the literature data on the pathogenesis of vascular homeostasis lesions and possible ways to correct the existing shifts in patients with COVID-19. When the oxygen content in the tissue decreases, one of the most important mechanisms of adaptation is the activation of the succinate oxidase pathway, but under conditions of prolonged hypoxia and intoxication, the succinate reserve is rapidly depleted. That is why exogenous of succinic acid can enhance the adaptive capabilities of the organism and improve the prognosis in patients with COVID-19. Succinic acid preparations contribute to normalization of energy exchange and reduction of oxidative stress, especially in combination with inosine, nicotinamide and riboflavin and are widely used in clinical practice in various nosological forms. Taking into account the analysis of data on the mechanisms of clinical effects of succinate-containing preparations, this group of drugs can be considered as promising with regard to the correction of vascular disorders in COVID-19.

Keywords: COVID-19, succinates, Reamberin®, Cytoflavin®, endothelial dysfunction

For citation: Shuldyakov AA, Smagina AN, Ramazanova KKh, Lyapina EP, Chabbarov YuR, Sheshina NA, Zhuk AA. Pathogenetic approaches to the correction of vascular homeostasis in patients with COVID-19: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(11):1004–1008. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202487

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Шульдяков Андрей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней. E-mail: shuldaykov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3009-9262

Смагина Анна Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней. ORCID: 0000-0001-5139-2188

Рамазанова Кристина Христофоровна – канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней. ORCID: 0000-0002-5249-4888

Ляпина Елена Павловна – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней. ORCID: 0000-0001-6116-0567

Чаббаров Юсеф Рустямович – студент 6-го курса лечебного фак-та. ORCID: 0000-0002-1872-2154

Шешина Наталья Андреевна – ассистент каф. инфекционных болезней. ORCID: 0009-0003-2279-5430

Жук Алена Александровна – ординатор каф. инфекционных болезней. ORCID: 0000-0002-5236-0871

[✉]Andrey A. Shuldyakov. E-mail: shuldaykov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3009-9262

Anna N. Smagina. ORCID: 0000-0001-5139-2188

Kristina Kh. Ramazanova. ORCID: 0000-0002-5249-4888

Elena P. Lyapina. ORCID: 0000-0001-6116-0567

Yusef R. Chabbarov. ORCID: 0000-0002-1872-2154

Natalia A. Sheshina. ORCID: 0009-0003-2279-5430

Alena A. Zhuk. ORCID: 0000-0002-5236-0871

Введение

За период развития пандемия новой коронавирусной инфекции – COVID-19 – унесла десятки миллионов жизней больных, и поныне продолжая «пожинать жатву». Причиной смерти большинства пациентов в острый период заболевания явились дыхательная недостаточность и острый респираторный дистресс-синдром, а также сепсис с полиорганной недостаточностью. Одни из ключевых звеньев патогенеза COVID-19 – чрезмерная активация воспалительного ответа (цитокиновый шторм), эндотелиальная дисфункция, сдвиги в системе гемостаза, микроангиопатия, ангиоцентрическое воспаление и патологический ангиогенез, которые вносят значительный вклад в развитие неблагоприятного исхода у больных COVID-19 в начальной фазе болезни [1].

Однако как в раннем, так и отдаленном катамнезе у пациентов существенно выше риски летальных исходов от причин, связанных с сосудистыми нарушениями (инфарктов, инсультов и пр.). Определенную роль в развитии неблагоприятных исходов заболевания играет наследственная предрасположенность, но, безусловно (как показано в большом количестве клинико-эпидемиологических исследований), определяющими факторами риска становятся возраст, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, ожирение и ряд др. Нельзя также исключить ятрогенные моменты: терапия COVID-19 (особенно на начальных этапах пандемии) осуществлялась на основе мнения экспертов и отдельных врачей (без проведения соответствующих клинических исследований), нередко с использованием препаратов off-label, и в лучшем случае не наносила вреда пациентам. Значительное количество медикаментов не показали никакой эффективности ни при ближайших, ни при отдаленных результатах лечения, только многократно увеличились затраты на его проведение.

Сложное полиэтиологичное происхождение эндотелиальной дисфункции при COVID-19, часто разнонаправленный характер сдвигов в системах микроциркуляции, сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного гемостаза, ангиогенеза крайне затрудняют подходы к выбору средств, способных корригировать имеющиеся изменения в этих звеньях гомеостаза организма человека без нарушения ключевого правила терапии: «Не навреди!» В связи с этим актуализируются поиски средств, обладающих «мягкими» универсальными механизмами воздействия на ключевые звенья патогенеза COVID-19, способными, в том числе, прямо или косвенно влиять на восстановление функции эндотелия на фоне имеющихся гипоксемических и метаболических сдвигов при инфекции SARS-CoV-2.

Цель исследования – анализ современных литературных данных по патогенезу поражения сосудистого звена гомеостаза организма и возможных путей коррекции имеющихся сдвигов у пациентов с COVID-19.

К настоящему моменту достоверно известно, что SARS-CoV-2 оказывает прямое влияние не только на сосуды респираторного тракта, но и другие органы и системы, вызывая эндотелиальную дисфункцию. При этом повреждение эндотелия при COVID-19 связано как непосредственно с проникновением SARS-CoV-2 в эндотелиальные клетки, так и с развитием цитокинового шторма. Все больше данных свидетельствует о том, что инфекция SARS-CoV-2 приводит ко множественным случаям эндотелиальной дисфункции, включая повреждение эндотелия, снижение биодоступности оксида азота (NO), окислительный стресс, гиперпроницаемость и адгезию лейкоцитов, разрушение эндотелиального гликокаликса, старение и разрушение эн-

дотелия, эндотелиально-мезенхимальный переход, гиперкоагуляцию, тромбоз и мн. др. [2–5].

Инфицирование клеток SARS-CoV-2 осуществляется в том числе путем его взаимодействия с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ 2), при этом интенсивная экспрессия АПФ 2 эндотелиальными клетками делает их мишенью для вируса [6]. В работе А. Sfera и соавт. выдвинуто предположение о том, что нарушение регуляции ренин-ангиотензиновой системы и повышенная продукция ангиотензина II, индуцированная COVID-19, в свою очередь, вызывает преждевременное старение и апоптоз эндотелиальных клеток [7].

Состояние цитокинового шторма, возникающее при COVID-19 и характеризующееся повышенным уровнем циркулирующих цитокинов (в особенности интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α), дополнительно повреждает эндотелий сосудов и способствует развитию эндотелиита [8].

Основным механизмом поддержания физиологических функций эндотелиального гомеостаза является NO. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19, опосредованная окислительным стрессом (чрезмерным образованием оксидантов и уменьшением антиоксидантов), характеризуется снижением биодоступности NO посредством активации НАДФН-оксидазы 2 при участии активных форм кислорода и увеличением содержания вазоконстрикторных веществ (эндотелина-1, ангиотензина II), что приводит к протромботическому и провоспалительному состоянию сосудов с экспрессией провоспалительных цитокинов и молекул адгезии [9–11].

В исследовании V. Montiel и соавт. показано, что ранняя инфекция SARS-CoV-2 связана с дисбалансом между обострением окислительного стресса и сниженной биодоступностью NO, пропорциональной тяжести заболевания [12]. Результаты другого исследования позволяют предположить то, что окислительный стресс ассоциирован с тромботическими осложнениями у пациентов с COVID-19 [13]. Гиперпродукция активных форм кислорода вызывает окисление макромолекул, что влечет за собой апоптоз клеток, индукцию молекул адгезии и провоспалительных цитокинов, которые могут повышать проницаемость сосудов и способствовать адгезии лейкоцитов [5, 14, 15].

Гипоксия, являясь ключевым пусковым фактором в развитии эндотелиальной дисфункции, вызывает активацию эндотелиальных клеток, нарушение митохондриального дыхания и, соответственно, окислительный стресс и воспаление. К настоящему времени известно, что инфекция SARS-CoV-2 приводит к снижению регуляции цикла трикарбоновых кислот и окислительного фосфорилирования респираторных клеток человека, что также свидетельствует о митохондриальной дисфункции и предположительно способствует усилению аэробного гликолитического метаболизма [16]. Гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 α) является специфическим регуляторным белком, активность которого увеличивается при гипоксии. Его роль в патогенезе COVID-19 окончательно не определена. С одной стороны, HIF-1 α , снижая экспрессию рецептора АПФ 2 и сериновых протеаз и повышая экспрессию фермента металлопротеазы, способного отщеплять АПФ 2 от поверхностной мембраны альвеолоцита, приводит к снижению инвазивности SARS-CoV-2 через белки, контролирующие проникновение вируса в клетки. С другой стороны, активация HIF-1 α может привести к развитию цитокинового шторма в результате экспрессии иммунных клеток, продуцирующих большое количество провоспалительных цитокинов [17].

Существенное значение в патогенезе COVID-19 отводится повышенному уровню циркулирующего интерлейкина-6, который продуцируется в том числе и эндотелиоцитами [18]. Данный цитокин обладает способностью усиливать адгезию лейкоцитов и снижать биодоступность NO, активируя окислительный стресс, что приводит к увеличению проницаемости эндотелия с инфильтрацией сосудистой стенки циркулирующими лейкоцитами [19–21].

Важная роль в регуляции функций эндотелиальных клеток, таких как коагуляция, воспаление, тонус и проницаемость сосудов, ангиогенез, отводится эндотелиальному гликокаликсу. Неповрежденный эндотелиальный гликокаликс, представляющий собой богатую протеогликанами и гликопротеинами микроструктуру, может препятствовать адгезии возбудителя COVID-19, однако нарушение его структуры приводит к гипервоспалительной реакции и окислительному стрессу, повышенной восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2, так как нарушение целостности гликокаликса способствует взаимодействию S-белка и АПФ 2 и облегчает проникновение вируса [22–26].

Сегодня основным подходом в коррекции сосудистого звена гомеостаза при COVID-19 с учетом ключевых патогенетических факторов является сочетанное применение гипотензивных, антиагрегантных, антикоагулянтных, гиполипидемических препаратов, нередко глюкокортикостероидов и средств упреждающей терапии, но очевидно то, что до сих пор не существует единого мнения о целесообразности и эффективности рекомендуемых схем лечебных мероприятий.

Учитывая, что гипоксия – ведущий компонент патогенеза многих заболеваний, представляется перспективным назначение при COVID-19 препаратов, обладающих способностью корректировать гипоксемические и метаболические сдвиги при данной инфекции.

На начальном этапе гипоксии одним из важнейших механизмов адаптации служит активация сукцинатоксидазного пути [27]. В условиях длительной гипоксии и интоксикации запас сукцината быстро истощается, что приводит к усугублению гипоксии и энергодифицита. В этой ситуации экзогенное введение янтарной кислоты (ЯК) может позволить усилить адаптационные возможности организма, снизить выраженность воспаления и интоксикации, корригировать эндотелиальную дисфункцию [28].

Сукцинаты могут способствовать восстановлению газообмена в легких, купированию тканевой гипоксии, стабилизации клеточных мембран, гепато- и нефропротекции, что усиливает детоксикационную функцию данных органов. Спектр эффектов ЯК чрезвычайно широк: активация супероксиддисмутазы, связывание свободных радикалов, модифицирование фосфолипидов и влияние на их ресинтез, гиполипидемическое действие, снижение концентрации гистамина и других медиаторов воспаления [29], активация симпатoadренальной и ренин-ангиотензиновой систем, приводящих через ряд последовательных процессов к детоксикации и нормализации микроциркуляторного кровотока [30].

Антигипоксическое и ряд системных действий сукцината обусловлены способностью влиять на белок HIF-1α. Предположительно, меглюмина натрия сукцинат активирует HIF-1α через ингибирование активности HIF-пролилгидроксидазы в цитозоле и стабилизацию HIF-1α белка [31].

Препараты ЯК в зависимости от доз и схем применения могут по-разному влиять на HIF-1α, проявляя собственно антигипоксические свойства, и, выступая гипоксантами, повышать резистентность организма к дальнейшему дефициту кислорода [32].

В России широко используемыми препаратами ЯК являются Цитофлавин® и Реамберин®. В состав препарата Цитофлавин® входят ЯК, инозин, никотинамид, рибофлавин. Реамберин® представляет собой смесь соли ЯК (меглюмина натрия сукцинат) и электролитов в физиологических соотношениях. Лечение препаратом Цитофлавин® способствует восстановлению нарушенного энергообмена (увеличивается содержание АТФ, повышается активность белков цепи переноса электронов) и уменьшению окислительного стресса (снижается концентрация активных радикалов). Нормализация плазменной концентрации циркулирующих эндотелиальных клеток, являющихся маркером инфекционного повреждения эндотелия, отмечена при использовании сукцинатов в лечении нейроинфекций у детей [33]. Назначение препарата Цитофлавин® поддерживает содержание фактора роста эндотелия сосудов на высоком уровне, свидетельствуя о способности данного препарата влиять на ангиогенез [34, 35]. В ряде ситуаций терапия препаратом Цитофлавин® ведет к снижению выраженности эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса [36].

Комбинация ЯК с инозином, никотинамидом и рибофлавином, несмотря на отсутствие прямого действия на микроциркуляторное и сосудистое звено гомеостаза, за счет метаболических потенций (предположительно) способствует восстановлению артериальной и венозной гемодинамики, а также микроциркуляции с восполнением (частично или полностью) дефицита перфузии [37, 38].

Реамберин® уменьшает выраженность системного воспалительного ответа (снижается лейкоцитоз, скорость оседания эритроцитов и уровень провоспалительных цитокинов) путем активации дезинтоксикационных систем организма [39]. Инфузия препарата Реамберин® повышает буферную емкость крови, что, безусловно, важно в условиях гипоксического ацидоза при COVID-19 [39]. Реамберин® оказывает антиишемический эффект при коронарной и церебральной патологиях, что дает основания ожидать аналогичного положительного эффекта при назначении для лечения COVID-19 [40, 41].

Так, исходя из механизма действия ЯК и патогенеза COVID-19, логично предположить целесообразность раннего начала терапии сукцинатами при COVID-19, т.е. в период адаптации организма к гипоксии – именно тогда, когда еще нет тяжелых повреждений клеток [42].

В настоящее время назначение сукцинатов при COVID-19 практикуется в основном для коррекции неврологического статуса [43] и сопутствующих патологий [41], накоплен положительный практический опыт применения сукцинатсодержащих препаратов как в острой фазе COVID-19, так и в терапии отдаленных последствий. Применение препарата Цитофлавин® для коррекции постковидного синдрома, согласно имеющимся данным, способствует уменьшению выраженности астении, когнитивных нарушений и тромбоцитопении (которая рассматривалась как признак малоактивного воспаления) [44, 45].

В работе И.С. Симутис и соавт. показано, что метаболический эффект препарата Реамберин® при COVID-19, возможно, повышает устойчивость эндотелия к действию повреждающих факторов и снижает его прокоагулянтную активность [46].

Заключение

Таким образом, исследование механизмов клинических эффектов сукцинатсодержащих препаратов, используемых в зависимости от преобладающего синдрома при острой

или пролонгированной инфекции COVID-19 и ее отдаленных последствиях с оценкой в том числе влияния препарата на функцию эндотелия, можно рассматривать как перспективное направление научных изысканий на современном этапе. Однако необходимо дальнейшее накопление исследовательских данных, для того чтобы однозначно ответить на вопрос об эффективности применения сукцина-тов при COVID-19.

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

АПФ 2 – ангиотензинпревращающий фермент 2
ЯК – янтарная кислота

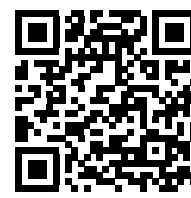
HIF – гипоксией индуцированный фактор
NO – оксид азота

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Meini S, Giani T, Tascini C. Intussusceptive angiogenesis in COVID-19: Hypothesis on the significance and focus on the possible role of FGF2. *Mol Biol Rep.* 2020;47(10):8301-4. DOI:10.1007/s11033-020-05831-7
- Basta G. Direct or indirect endothelial damage? An unresolved question. *EBioMedicine.* 2021;64:103215. DOI:10.1016/j.ebiom.2021.103215
- Kandhaya-Pillai R, Yang X, Tchkonja T, et al. TNF- α /IFN- γ synergy amplifies senescence-associated inflammation and SARS-CoV-2 receptor expression via hyper-activated JAK/STAT1. *Aging Cell.* 2022;21(6):e13646. DOI:10.1111/ace1.13646
- Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: An overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin.* 2023;44(4):695-709. DOI:10.1038/s41401-022-00998-0
- Scioli MG, Storti G, D'Amico F, et al. Oxidative stress and new pathogenetic mechanisms in endothelial dysfunction: Potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets. *J Clin Med.* 2020;9(6):1995. DOI:10.3390/jcm9061995
- Tarnawski AS, Ahluwalia A. Endothelial cells and blood vessels are major targets for COVID-19-induced tissue injury and spreading to various organs. *World J Gastroenterol.* 2022;28(3):275-289. DOI:10.3748/wjg.v28.i3.275
- Sfera A, Osorio C, Zapata Martín Del Campo CM, et al. Endothelial senescence and chronic fatigue syndrome, a COVID-19 based hypothesis. *Front Cell Neurosci.* 2021;15:673217. DOI:10.3389/fncel.2021.673217
- Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res.* 2020;69(12):1181-9. DOI:10.1007/s00011-020-01401-6
- Janaszak-Jasiecka A, Siekierzycka A, Płoska A, et al. Endothelial dysfunction driven by hypoxia – the influence of oxygen deficiency on NO bioavailability. *Biomolecules.* 2021;11(7):982. DOI:10.3390/biom11070982
- Xu S, Ilyas I, Little PJ, et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: From mechanism to pharmacotherapies. *Pharmacol Rev.* 2021;73(3):924-67. DOI:10.1124/pharmrev.120.000096
- Fodor A, Tiperciuc B, Login C, et al. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in COVID-19 – mechanisms and therapeutic targets. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:8671713. DOI:10.1155/2021/8671713
- Montiel V, Lobysheva I, Gérard L, et al. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction and decreased vascular nitric oxide in COVID-19 patients. *EBioMedicine.* 2022;77:103893. DOI:10.1016/j.ebiom.2022.103893
- Alam MS, Czajkowsky DM. SARS-CoV-2 infection and oxidative stress: Pathophysiological insight into thrombosis and therapeutic opportunities. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2022;63:44-57. DOI:10.1016/j.cytogfr.2021.11.001
- Veenith T, Martin H, Le Breuille M, et al. High generation of reactive oxygen species from neutrophils in patients with severe COVID-19. *Sci Rep.* 2022;12(1):10484. DOI:10.1038/s41598-022-13825-7
- Tong M, Jiang Y, Xia D, et al. Elevated expression of serum endothelial cell adhesion molecules in COVID-19 patients. *J Infect Dis.* 2020;222(6):894-8. DOI:10.1093/infdis/jiaa349
- Chang R, Mamun A, Dominic A, Le NT. SARS-CoV-2 mediated endothelial dysfunction: The potential role of chronic oxidative stress. *Front Physiol.* 2021;11:605908. DOI:10.3389/fphys.2020.605908
- Jahani M, Dokaneheifard S, Mansouri K. Hypoxia: A key feature of COVID-19 launching activation of HIF-1 and cytokine storm. *J Inflamm (Lond).* 2020;17:33. DOI:10.1186/s12950-020-00263-3
- Abbasifard M, Khorramdelazad H. The bio-mission of interleukin-6 in the pathogenesis of COVID-19: A brief look at potential therapeutic tactics. *Life Sci.* 2020;257:118097. DOI:10.1016/j.lfs.2020.118097
- Desai TR, Leeper NJ, Hynes KL, Gewertz BL. Interleukin-6 causes endothelial barrier dysfunction via the protein kinase C pathway. *J Surg Res.* 2002;104(2):118-23. DOI:10.1006/jsre.2002.6415
- Didion S. Cellular and oxidative mechanisms associated with interleukin-6 signaling in the vasculature. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2563. DOI:10.3390/ijms18122563
- Kang S, Kishimoto T. Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms. *Exp Mol Med.* 2021;53(7):1116-23. DOI:10.1038/s12276-021-00649-0
- Potje SR, Costa TJ, Fraga-Silva TFC, et al. Heparin prevents in vitro glycocalyx shedding induced by plasma from COVID-19 patients. *Life Sci.* 2021;276:119376. DOI:10.1016/j.lfs.2021.119376
- Du Preez HN, Aldous C, Hayden MR, et al. Pathogenesis of COVID-19 described through the lens of an undersulfated and degraded epithelial and endothelial glycocalyx. *FASEB J.* 2022;36(1):e22052. DOI:10.1096/fj.202101100RR
- Targosz-Korecka M, Kubisiak A, Kloska D, et al. Endothelial glycocalyx shields the interaction of SARS-CoV-2 spike protein with ACE2 receptors. *Sci Rep.* 2021;11(1):12157. DOI:10.1038/s41598-021-91231-1
- Stahl K, Gronski PA, Kiyan Y, et al. Injury to the endothelial glycocalyx in critically ill patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(8):1178-81. DOI:10.1164/rccm.202007-2676LE
- Vollenberg R, Tepasse P-R, Ochs K, et al. Indications of persistent glycocalyx damage in convalescent COVID-19 patients: A prospective multicenter study and hypothesis. *Viruses.* 2021;13(11):2324. DOI:10.3390/v13112324
- Зарубина И.В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2011;9(3):31-48 [Zarubina IV.

- Modern view on pathogenesis of hypoxia and its pharmacological corection. *Obzory po Klinicheskoi Farmakologii i Lekarstvennoi Terapii*. 2011;9(3):31-48 (In Russian)].
28. Тихонова Е.О., Ляпина Е.П., Шульдяков А.А., Сатарова С.А. Использование препаратов, содержащих сукцинат, в клинике инфекционных болезней. *Терапевтический архив*. 2016;11:121-7 [Tihonova EO, Lyapina EP, Shul'dyakov AA, Satarova SA. Use of succinate-containing agents in the treatment of infectious diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;11:121-7 (In Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20168811121-127
29. Евлевский А.А., Рыжкова Г.Ф., Евлевская Е.П., и др. Биологическая роль и метаболическая активность янтарной кислоты. *Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии*. 2013;9:67-9 [Evglevskii AA, Ryzhkova GF, Evglevskaia EP, et al. Biologicheskaiia rol' i metabolicheskaiia aktivnost' iantarnoi kisloty. *Vestnik Kurskoi Gosudarstvennoi Sel'skokhoziaistvennoi Akademii*. 2013;9:67-9 (In Russian)].
30. Оковитый С.В., Заплутанов В.А., Смагина А.Н., Суханов Д.С. Антигипоксанты в современной клинической практике. *Клиническая медицина*. 2012;9:63-8 [Okovity SV, Sukhanov DS, Zaplutanov VA, Smagina AN. Antihypoxants in current clinical practice. *Klinicheskaiia Meditsina*. 2012;9:63-8 (In Russian)].
31. Голубев Р.В., Смирнов А.В. Расширение представлений о механизмах действия сукцинатсодержащих диализирующих растворов. *Нефрология*. 2017;21(1):19-24 [Golubev RV, Smirnov AV. Expanding the frontiers of succinate-containing dialysate's effects. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017;21(1):19-24 (In Russian)]. DOI:10.24884/1561-6274-2017-21-1-19-24
32. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013;76(5):37-47 [Novikov VE, Levchenkova OS. Promising directions of search for antihypoxants and targets of their action. *Eksperimental'naia i Klinicheskaiia Farmakologiya*. 2013;76(5):37-47 (In Russian)].
33. Скрипченко Н.В., Егорова Е.С. Применение цитофлавина в комплексной терапии нейроинфекций у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(9):28-31 [Skripchenko NV, Egorova ES. Cytoflavin in the complex treatment of neuroinfections in children. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(9):28-31 (In Russian)].
34. Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 and cardiovascular disease. *Annu Rev Physiol*. 2014;76:39-56. DOI:10.1146/annurev-physiol-021113-170322
35. Карташова Е.А., Сарвилина И.В. Влияние Цитофлавина на молекулярные механизмы ремоделирования миокарда и сосудистой стенки у пациентов с систолической артериальной гипертензией. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018;11(5):40-6 [Kartashova EA, Sarvilina IV. The influence of Cytoflavin on molecular mechanisms of myocardial and vascular wall remodeling in patients with systolic arterial hypertension. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2018;11(5):40-6 (In Russian)]. DOI:10.17116/kardio20181105140
36. Малишевская Т.Н., Киселева Т.Н., Филиппова Ю.Е., и др. Состояние антиоксидантного статуса и липидного спектра крови у пациентов с разными вариантами течения первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмология*. 2020;17(4):761-70 [Malishevskaya TN, Kiseleva TN, Filippova YuE, et al. Antioxidant Status and Lipid Metabolism in Patients with Different Forms of Primary Open-Angle Glaucoma Progression. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):761-70 (In Russian)]. DOI:10.18008/1816-5095-2020-4-761-770
37. Белова Л.А., Машин В.В., Колотик-Каменева О.Ю., и др. Влияние терапии препаратом цитофлавин на состояние церебральной гемодинамики при различных стадиях гипертонической болезни. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(7):28-35 [Belova LA, Mashin VV, Kolotik-Kameneva Olu, et al. The influence of Cytoflavin therapy on the cerebral hemodynamics in patients with various stages of hypertensive disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(7):28-35 (In Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20171177128-35
38. Скрипко В.Д., Чурпий И.К., Михайлойко И.Я., и др. Включение Цитофлавина в комплексном лечении синдрома диабетической стопы с признаками медиакальциноза сосудов нижних конечностей. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;(10):69-72 [Skripko VD, Churpiy IK, Mykhailoiko IYa, et al. Cytophavin inclusion in complex treatment of diabetic foot syndrome with signs of lower limb blood vessels medicalcalcinosis. *Pirogov Russian Journal of Surgery* = *Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2018;(10):69-72 (in Russian)]. DOI:10.17116/hirurgia201810169
39. Михайлова Е.В., Чудакова Т.К. Грипп у детей. Гематологические показатели интоксикации, детоксикационная терапия. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015;78(5):33-6 [Mikhailova EV, Chudakova TK. Influenza in children: hematological indices of intoxication and detoxification therapy. *Eksperimental'naia i Klinicheskaiia Farmakologiya*. 2015;78(5):33-6 (in Russian)]. DOI:10.30906/0869-2092-2015-78-5-33-36
40. Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Корпачева О.В., и др. О возможности использования препаратов группы сукцинатов в условиях гипоксии при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2021;17(3):78-98 [Orlov YuP, Govorova NV, Korpacheva OV, et al. On the possibility of using succinate in hypoxia developing in COVID-19. *General Reanimatology*. 2021;17(3):78-98 (in Russian)]. DOI:10.15360/1813-9779-2021-3-78-98
41. Шаповалов К.Г., Цыденпилов Г.А., Лукьянов С.А., и др. Перспективы применения сукцинатов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020;83:40-3 [Shapovalov KG, Cydenpilov GA, Luk'yanov SA, et al. Prospects for the use of succinates in treating severe course of new coronavirus infection. *Eksperimental'naia i Klinicheskaiia Farmakologiya*. 2020;83:40-3 (in Russian)]. DOI:10.30906/0869-2092-2020-83-10-40-43
42. Орлов Ю.П. Митохондриальная дисфункция как проблема критических состояний. Роль сукцинатов. Миф или реальность завтрашнего дня? *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(7-8):63-8 [Orlov YuP. Mitochondrial dysfunction as a problem of critical conditions. The role of succinates, myth or reality of tomorrow? *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2019;64(7-8):63-8 (in Russian)]. DOI:10.24411/0235-2990-2019-10046
43. Екушева Е.В., Войтенков В.Б., Ризаханова О.А. Эффективность применения Цитофлавина в комплексной терапии пациентов с COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(12):33-9 [Ekusheva EV, Voitenkov VB, Rizakhanova OA. The effectiveness of Cytoflavin in complex therapy of patients with the coronavirus infection COVID-19. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(12):33-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20211212133
44. Путилина М.В., Теплова Н.В., Баирова К.И., и др. Эффективность и безопасность Цитофлавина при реабилитации больных с постковидным синдромом: результаты проспективного рандомизированного исследования ЦИТАДЕЛЬ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):45-51 [Putilina MV, Teplova NV, Bairova KI, et al. The result of prospective randomized study CITADEL – the efficacy and safety of drug cytoflavin in postcovid rehabilitation. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10):45-51. (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202112110145
45. Филиппова Н.В., Шульдяков А.А., Еремин В.И., и др. Реабилитация пациентов, перенесших COVID-19 с легкими (додементными) когнитивными расстройствами. *Современные проблемы науки и образования*. 2023;2 [Filippova NV, Shul'dyakov AA, Eremin VI, et al. Rehabilitation of COVID-19 patients with mild (pre-dement) cognitive disorders. *Modern Problems of Science and Education*. 2023;2 (in Russian)]. DOI:10.17513/spno.32564
46. Симутис И.С., Бояринов Г.А., Юрьев М.Ю., и др. Возможности коррекции гипервоспаления при COVID-19. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021;66(3-4):40-8 [Simutis IS, Boyarinov GA, Yuriev MYu, et al. Possibilities of hyperinflammation correction in COVID-19. *Antibiot i Khimioter*. 2021;66(3-4):40-8 (in Russian)]. DOI:10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-40-48

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.11.2023



OMNIDOCTOR.RU

Власть, университетская медицина и эпидемии в Сибири конца XIX – начала XX вв.

А.О. Степнов¹, Р.С. Карпов^{2,3}, С.А. Некрылов^{✉1}

¹ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Россия;

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

³ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия

Аннотация

В статье рассмотрены особенности отношений власти и университетской медицины в контексте развития азиатской «колониальной» периферии России позднего имперского периода. Делается вывод, что данные отношения, проявления которых носили наиболее ярко выраженный характер в периоды борьбы с эпидемиями, являются не совсем стандартными с точки зрения классической модели отношений власти и знания в колониальном контексте европейских морских империй. Связывается это главным образом с социальным портретом местных университетских интеллигентов, с особенностями их профессиональной социализации, обусловившими то, что в Сибири они в большей степени транслировали опыт европейских метрополий, а не колоний.

Ключевые слова: Сибирь, эпидемии, классический университет, Российская империя, Томск

Для цитирования: Степнов А.О., Карпов Р.С., Некрылов С.А. Власть, университетская медицина и эпидемии в Сибири конца XIX – начала XX вв. Терапевтический архив. 2023;95(11):1009–1012. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202481

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

HISTORY OF MEDICINE

Government, university medicine and epidemics in Siberia (late XIX – early XX century)

Alexei O. Stepnov¹, Rostislav S. Karpov^{2,3}, Sergei A. Nekrylov^{✉1}

¹National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia;

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

³Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Abstract

The relationship between government and university medicine in the context of the development of the Asian "colonial" periphery of Russia in the late imperial period are studied. It is concluded that these relationship, the manifestations of which were most pronounced in the period of the fight against epidemics, are not quite standard from the point of view of model of the classical relationship between power and knowledge in the colonial context of European maritime empires. This is connected mainly with the social portrait of the university intelligentsia, with the peculiarities of their professional socialization, which led to the fact that in Siberia they broadcast the experience of the European metropolises, rather than the colonies.

Keywords: Siberia, epidemics, classical universities, Russian Empire, Tomsk

For citation: Stepnov AO, Karpov RS, Nekrylov SA. Government, university medicine and epidemics in Siberia (late XIX – early XX century). Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(11):1009–1012. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202481

Введение

Эпидемии накладывают отпечаток на развитие народов и государств. В позднее Новое время европейская медицина была тесно переплетена с государственной политикой, социальной повесткой и культурным контекстом, а в периоды эпидемий на прочность проверялись сами государства. А. Bashford возводит генеалогию эпохи 1920–1930-х гг. с ее радикальными евгеническими практиками и крепкими альянсами здравоохранения и национализма к европейским морским империям XIX – начала XX вв. [1].

Опыт взаимодействия власти и медицины в Российской империи пока так и не встроен в европейский контекст. Объясняется это трудностями в ее определении как коло-

ниальной империи [2]. Неклассическая во многих аспектах империя Романовых характеризовалась не вполне стандартными отношениями между метрополией и колониями, да и сами эти понятия применимы к ней только с известными оговорками.

Скептические оценки государственной политики Российской империи в области медицины и здравоохранения подчас рождают российских и зарубежных авторов. Характерный для работ советского периода нарратив «хороших» врачей, вынужденных работать в «плохом» государстве [3, 4], отражен в монографии С. Henze, подчеркивающей, что медицина в некотором роде была «заложницей» царского режима. Изучая эпидемию холеры в Саратове 1892 г., С. Henze обнаруживает

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Некрылов Сергей Александрович** – д-р ист. наук, зав. каф. российской истории ФГАОУ ВО НИ ТГУ.
E-mail: medicinahistory@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6446-4926

Степнов Алексей Олегович – канд. ист. наук, ст. науч. сотр. лаб. социально-антропологических исследований, ст. преподаватель каф. российской истории ФГАОУ ВО НИ ТГУ.
ORCID: 0000-0002-8233-6573

Карпов Ростислав Сергеевич – д-р мед. наук, действ. чл. РАН, проф. каф. факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ, науч. рук. Научно-исследовательского института кардиологии Томского НИМЦ.
ORCID: 0000-0002-7011-4316

✉ **Sergei A. Nekrylov.** ORCID: 0000-0002-6446-4926

Alexei O. Stepnov. ORCID: 0000-0002-8233-6573

Rostislav S. Karpov. ORCID: 0000-0002-7011-4316

отсталость и неэффективность режима, радикальные карантинные меры которого, с точки зрения историка, являлись скорее признаком слабости [5]. Это определяло пределы возможности научной медицины, ограниченность потенциала развития страны и разрыв между обществом и государством.

Порой катастрофические последствия эпидемий в России, к рассматриваемому периоду заметно выделявшиеся на фоне прогрессивного европейского опыта, сосуществовали с успехами отечественной научной медицины, занявшей к началу XX в. одно из лидирующих мест в мире. Историки затрудняются объяснить причины такого сочетания. Не менее трудной остается задача характеристики взаимоотношений медицинского сообщества и власти. И хотя в историографии подчеркивается, что медики «наиболее активно, по сравнению с другими группами интеллигенции, проявили себя в революционном движении» [4], все же такие тезисы уступают более взвешенным выводам, акцентирующим внимание на циклических изменениях в общественной позиции врачебного сообщества позднимперской России [6, 7]. Вопрос о том, союзниками или оппонентами власти были медики Российской империи, по-прежнему остается дискуссионным, а в «колониальном» контексте азиатской России он, по сути, не рассмотрен вовсе.

Результаты

Динамичные темпы переселения из Европейской России в Сибирь во второй половине XIX – начале XX в. создавали эпидемиологические вызовы. Интенсивно развивавшиеся городские центры Сибири пребывали нередко в неудовлетворительном санитарно-эпидемиологическом состоянии, обрастали шокировавшими современников трущобами, испытывали дефицит благоустроенного жилья. В начале XX в. цены, например, на аренду квартир в Томске не только превосходили петербургские, но и были в 4 раза выше берлинских. По свидетельству томского городского санитарного врача Ксенофонта Михайловича Гречищева, состояние большинства квартир при этом «не выдерживало самой снисходительной критики в санитарном отношении» [8]. Вплоть до начала XX в. в Томске отсутствовал водопровод, немощными оставались улицы. Речные и ключевые источники после длительных загрязнений превращались в рассадники болезней.

Такие условия во многом характерны для городов прочих губерний Сибири: Тобольской, Иркутской, Енисейской. Организованное в 1909 г. врачом Алексеем Ивановичем Макушиным исследование школ региона показало, что большинство из них не отвечало элементарным санитарным требованиям [4]. Не всегда соблюдались эти требования и на промышленных предприятиях. Городские власти зачастую сопротивлялись инициативам по увеличению бюджетных ассигнований на здравоохранение. В Сибири сохранялся высокий уровень смертности, особенно детской, а эпидемии натуральной оспы, тифа, дифтерии, скарлатины, кори, дизентерии то и дело настигали города и села. Настоящим бедствием были эпидемии холеры и чумы. Вплоть до 48% от общей смертности приходилось на инфекционные заболевания [4]. Транссибирская железнодорожная магистраль, ставшая символом технического прогресса, ускорила не только мобильность населения, но и распространение эпидемических заболеваний.

Нехватка врачей, характерная для империи в целом, особенно болезненно сказывалась на Сибири. Для привлечения сюда медиков им предоставлялись некоторые привилегии: право занимать вакантные должности сверх своих основных обязанностей, прибавка к жалованью в размере годового оклада по истечении 5 лет службы. Служба в Сибири зачастую становилась «расплатой» за предоставленную государ-

ством возможность получить высшее образование. Не менее 8 лет обязаны были прослужить в Сибири выпускники особого отделения Санкт-Петербургской медико-хирургической академии (с 1881 г. – Военно-медицинская академия, сейчас ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»). Одно время Казанский университет предоставлял стипендии для студентов, готовых по окончании медицинского факультета работать в восточных регионах страны. Врачебные уставы 1857, 1892 и 1905 г. позволяли принимать на медицинскую службу в Сибири политических ссыльных [9].

В 1887 г. именно медицинский фактор смягчил непреклонного обер-прокурора Святейшего синода К.П. Победоносцева, который до того выступал против открытия первого в Сибири университета. К этому времени в Томске завершено строительство главного корпуса университета, открытие которого могло не состояться. Устроитель Императорского Томского университета (ИТУ), первый попечитель Западно-Сибирского учебного округа Василий Маркович Флоринский в тот год отмечал в дневнике: «... К.П. Победоносцев согласился, что можно еще помириться с открытием в Томске одного медицинского факультета, в видах крайне слабого положения в Сибири медицинской части» [10].

Высших царских сановников пугали перспективы создания университета в отдаленном крае империи. Амбивалентный в своей социальной миссии университет сулил не только практическую пользу, но и беды для самодержавия, которое привыкло с недоверием смотреть на студенчество и университетскую интеллигенцию. Сибирь к 1880-м годам уже познала основы идеологии областничества. В горнилах общественной жизни рождалась особая региональная идентичность местного населения.

Соприкосновение студентов, профессоров и прочих членов преподавательского состава ИТУ со ссыльной политической средой создавало риски, метафорически ассоциировавшиеся с заражением: молодой университет, не в последнюю очередь призванный бороться с природными эпидемиями, рисковал в Сибири пасть жертвой «эпидемии» социально-политической. Так В.М. Флоринский описывал свои впечатления от посещения томской пересыльной тюрьмы: «Все корпуса деревянные, расположены весьма близко один возле другого. В них скопляется до 2000–3000 арестантов. При такой скученности развивается много заразных болезней. Арестанты и переселенцы суть главные рассадники и распространители эпидемий. Они занесли в Сибирь холеру, дифтерит, возвратную горячку, которых здесь прежде совсем не было» [11].

В.М. Флоринский заслужил неоднозначную репутацию. Слухи о крутом нраве авторитарного попечителя, под началом которого была территория превосходившего по площади всю Францию учебного округа, разносились по Сибири. Французский славист Жюль Легра, посетивший в 1897 г. Томск, вспоминал о В.М. Флоринском: «В Сибири обычно говорят, что Василий Маркович – один из умнейших людей среди высокопоставленных лиц Азиатской России, и это действительно так. Однако его авторитарные замашки создали ему большое противодействие и множество врагов. <...> могу с уверенностью констатировать, что попечитель – один из наиболее матерых участников политических баталий, скрытых и явных. Горе тому, кто ему не понравится, потому что рука у него длинная и тяжелая; при нем никто не смеет высказывать сомнения: ни профессора медицинского факультета <...>, ни студенты <...> все подчинено строгой регламентации» [12].

К 1896 г. из 166 выпускников медицинского факультета ИТУ 91 (55%) остались служить врачами в Сибири [13]. Уже в первые годы работы университет столкнулся с испытаниями. В 1892 г. в России вспыхнула эпидемия холеры. Студенты

ИТУ отправились на ликвидацию очагов эпидемии в Омск, Тюмень, Тобольск, Пермь, на Уральскую железную дорогу. Одним из студентов, участвовавших тогда в борьбе с эпидемией в Томске, был будущий профессор и академик Николай Васильевич Вершинин. Руководили противоэпидемическими мероприятиями в Томске профессора ИТУ Александр Иванович Судаков и Михаил Георгиевич Курлов. Университетское сообщество Томска участвовало и в подавлении эпидемий холеры 1907 г., чумы 1910–1911 гг., сыпного тифа 1917–1921 гг.

Университетская медицина привнесла в борьбу с эпидемиями в Сибири не только героическую самоотверженность. Ее влияние шире – ученые-медики ИТУ стали проводниками разрабатывавшихся в первую очередь в Европе передовых методов профилактики, борьбы и преодоления последствий эпидемий. В 1892 г. вместе с Н.В. Вершининым в противоэпидемических мероприятиях участвовал Павел Васильевич Бутягин, окончивший ИТУ в 1893 г. С 1902 г. приват-доцент, а с 1916 г. – сверхштатный экстраординарный профессор по кафедре общей патологии ИТУ. Его докторская диссертация, защищенная в 1902 г., посвящена иммунизации противодифтерийным токсином. Эффективное противоядие от возбудителя дифтерии в Европе создано к началу 1890-х годов. Методы изготовления открытой противодифтерийной сыворотки П.В. Бутягин изучил в 1895 г. в ходе командировки в Институт экспериментальной медицины Санкт-Петербурга. Вместе с ним в командировке приняли участие Иван Михайлович Левашов и Сергей Михайлович Тимашев, тоже будущие профессора Томского университета.

П.В. Бутягин организовал приготовление противодифтерийной сыворотки на станции при кафедре гигиены ИТУ (в настоящее время – Томский государственный университет). Тогда создали сыворотку концентрации в 3–5 раз большей, чем изготовлявшиеся тогда в России. Вскоре началась поставка сыворотки в Иркутск, Красноярск, Омск, Тобольск, Семипалатинск и другие города. В дальнейшем в созданном в 1904 г. по инициативе М.Г. Курлова «Бактериологическом институте им. Ивана и Зинаиды Чуриных» П.В. Бутягин изготовил оспенный детрит. С 1908 г. на протяжении 20 лет он был директором этого института [14].

Знакомые с европейским опытом сибирские ученые критически относились к мировым авторитетам. Профессор-гигиенист, ректор ИТУ в 1892–1894 и 1895–1903 гг. Александр Иванович Судаков не без иронии отзывался о своих коллегах – противниках дезинфекции как меры борьбы с эпидемиями холеры: «<...> пережившие целый ряд холерных эпидемий и видавшие течение этих эпидемий в то время, когда о применении мер дезинфекции при холере даже и слуху не было, относятся крайне скептически к пользе и целесообразности этих мер; некоторые же, как, например, [Макс фон] Петтенкофер, просто даже издеваются над всяким значением мер дезинфекции» [15].

К рубежу XIX–XX веков принесла свои плоды организованная еще в пореформенный период система отправки молодых ученых в длительные, как правило, заграничные командировки. Из 246 командировок, совершенных сотрудниками ИТУ с 1888 по 1917 г., 179 пришлось на медиков. Одним из них был гигиенист Павел Николаевич Лашенков. В конце 1890-х годов он работал в лаборатории Карла Флюгге в Бреслау. Позднее, в 1902–1904 гг., в той же лаборатории практиковался и П.В. Бутягин. Во время командировки он ознакомился с санитарно-эпидемиологической организацией в Бреслау. Изученные им под руководством К. Флюгге методы в дальнейшем применяли и в Томске. В частности, удалось обнаружить, что в центральных районах города ко-

личество микроорганизмов в сотни раз превышало норму – давали о себе знать немощные улицы [16].

Профессиональная социализация в научных сверхдержавках оказала влияние на менталитет и этику университетского сообщества Сибири. Уместно предположить, что вместе с приобретенным опытом на российскую почву был перенесен и западный тип отношений между властью и знанием. «Тяжелая рука» В.М. Флоринского, его ультрапатриотические и лояльные по отношению к империи взгляды, кажется, создавали благоприятную среду для этого. Среди профессуры ИТУ существовала оппозиция все-таки сильному Василию Марковичу. В 1892 г. его не переизбрали председателем созданного по его инициативе Общества естествоиспытателей и врачей при ИТУ. Но в знак протеста из состава Общества вышел целый ряд профессоров (А.П. Коркунов, И.Н. Грамматикати, Ф.А. Ерофеев и др.): университетское сообщество медиков было как минимум расколото в своем отношении к попечителю. Редко в этом сообществе находились сторонники радикальных оппозиционных взглядов и тем более приверженцы революции. Отличавшиеся консервативностью, они чаще всего держались в стороне от возникавших в университете политических конфликтов. Позднее, осенью 1917 г., ученый совет Томского университета, значительная часть которого по-прежнему была представлена медиками, выразил протест против большевистского переворота в Петрограде.

Союз университетской медицины и власти в Сибири состоялся не во всех отношениях, обнаруживая свои пределы в одном из ключевых, пожалуй, аспектов – в создании присущих империям эксклюзивных моделей идентификации населения, радикальной поляризации этносов и классов, центра и периферии, метрополии и колоний. Профессора-медики не питали иллюзий относительно отчуждения Сибири от имперского центра. Наверняка многие из них рассуждали о статусе этого региона как колонии. Общепринятым было говорить о Сибири и России как двух «странах». Вместе с тем отсутствует в их текстах социальная и этническая ксенофобия, соблазн которой всегда мог возникнуть в условиях распространения эпидемий в наиболее бедных районах сибирских городов, а также в близлежащих азиатских странах. Развитие русского национализма в поздней Российской империи, изображение в массовом сознании мигрантов из Китая как переносчиков чумы в 1910–1911 гг. не коснулись университетской корпорации медиков Сибири, а их научные построения не стали опорой для дискриминационной политики. Не вызывали их сочувствия и карантинные меры, применявшиеся, в частности, в 1892 г. Даже сталкиваясь с сопротивлением вакцинации, ученые оставались толерантными и избегали радикальной риторики.

Заключение

Традиционно принято считать, что присущее российской интеллигенции чувство вины перед народом противоречило возможности диалога с властью. Стратегии зачастую «биологического» разделения колонизирующих и колонизируемых, напротив, выглядят вполне органичными при сотрудничестве интеллектуалов с империей. Два этих альтернативных сценария имеют солидные историографические генеалогии. История отношений власти и университетской медицины в поздней имперской Сибири разрушает стереотипное видение и предлагает более сложную картину.

Значительную часть профессоров и студентов ИТУ всегда составляли выходцы из духовенства – не самого богатого и привилегированного сословия в имперской России. Ученые, которые и сами зачастую помнили о том, что

такое студенческая нужда, наблюдали последствия нищеты и неустроенности во время вспышек эпидемий, которые зачастую толкали современников на путь социальной и этнической ксенофобии.

История, в которой союз интеллектуалов и власти рождает эксклюзивные модели классов и наций, в общем, является характерной для имперских контекстов. Изменение данной траектории в Сибири конца XIX – начала XX вв. обусловлено и особенностями профессиональной социализации. Томские ученые, имевшие опыт работы в европейских центрах медицинской мысли, не сталкивались с практиками колониальной медицины морских империй Запада. Возвращаясь в «колонию» империи Романовых – Сибирь, они транслировали особенности, характерные по преимуществу для метрополии, где разнообразие обыкновено не нуждается в нивелировании. Дилемма между лояльностью власти и преданностью народу оказалась ложной для сибирских медиков. В историческом рубежное для Сибири время данный менталитет интеллектуалов отчасти позволил избежать, несмотря на имевшиеся для этого предпосылки, превращения Сибири в классическую колонию и во многом предопределил космополитический образ этого региона.

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.

Список сокращений

ИТУ – Императорский Томский университет

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bashford A. Imperial Hygiene: A Critical History of Colonialism, Nationalism and Public Health. Basingstoke: Palgrave Macmillan, 2004.
2. История медицины и медицинской географии в Российской империи. Под ред. Е.А. Вишленковой и А. Реннера. М.: Шико, 2021 [Istoriia meditsiny i meditsinskoi geografii v Rossiiskoi imperii. Pod red. EA Vishlenkovoi i A Rennera. Moscow: Shiko, 2021 (in Russian)].
3. Васильев К.Г., Сегал А.Е. История эпидемий в России (материалы и очерки). М.: Гос. изд-во мед. лит-ры, 1960 [Vasil'ev KG, Segal AE. Istoriia epidemii v Rossii (materialy i ocherki). Moscow: Gos. izd-vo med. lit-ry, 1960 (in Russian)].
4. Федотов Н.П., Мендрина Г.И. Очерки по истории медицины и здравоохранения Сибири. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1975 [Fedotov NP, Mendrina GI. Ocherki po istorii meditsiny i zdravookhraneniia Sibiri. Tomsk: Izd-vo Tom. un-ta, 1975 (in Russian)].
5. Henze CE. Disease, Health Care and Government in Late Imperial Russia: Life and Death on the Volga, 1823–1914. NY: Routledge, 2011.
6. Hutchinson JF. Politics and Public Health in Revolutionary Russia, 1890–1918. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1990.
7. Мазаник А.В. Медицина и здравоохранение в России в начале XX века. В: Российская империя между реформами и революциями, 1906–1916. Под ред. А.И. Миллера и К.А. Соловьева. М.: Квадрига, 2021; с. 643–67 [Mazanik AV. Meditsina i zdravookhranenie v Rossii v nachale XX veka. In: Rossiiskaia imperiia mezhdru reformami i revoliutsiiami, 1906–1916. Pod red. AI Millera i KA Solov'eva. Moscow: Kvadriga, 2021; s. 643–67 (in Russian)].
8. Гречищев К.М. Город Томск во врачебно-санитарном отношении. Томск: Паровая типография Н.И. Орловой, 1906 [Grechishchev KM. Gorod Tomsk vo vrachebno-sanitarnom otnoshenii. Tomsk: Parovaia tipografiia NI Orlovoi, 1906 (in Russian)].
9. Семенова К.А. Здравоохранение города Томска: время становления (1860-е – 1919 г.). Томск: Изд-во Том. ун-та, 2010 [Semenova KA. Zdravookhranenie goroda Tomsk: vremia stanovleniia (1860-e – 1919 g.). Tomsk: Izd-vo Tom. un-ta, 2010 (in Russian)].
10. Национальный музей Республики Татарстан. Отдел изобразительных и документальных источников. Ед. хр. КППи-117959/106 [Natsional'nyi muzei respublik Tatarstan. Otdel izobrazitel'nykh i dokumental'nykh istochnikov. Ed. khr. KPPi-117959/106 (in Russian)].
11. Флоринский В.М. Заметки и воспоминания (1875–1880). В: Императорский Томский университет в воспоминаниях современников. Отв. ред.

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. Взаимоотношения власти и университетского сообщества медиков поздней имперской Сибири исследованы при поддержке Программы развития Томского государственного университета (Приоритет-2030).

Исследование особенностей развития классического университета в условиях окраины поздней Российской империи выполнено за счет гранта Российского научного фонда №23-18-00048, <https://rscf.ru/project/23-18-00048/>

Funding source. The study of relationship between government and university medicine in late imperial Siberia was supported by the Tomsk State University Development Programme (Priority-2030).

The study of development of classical university on the periphery of late imperial Russia was supported by a grant from the Russian Science Foundation (RSF) №23-18-00048, <https://rscf.ru/project/23-18-00048/>

- С.Ф. Фоминых. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2014; с. 13–229 [Florinskii VM. Zametki i vospominaniia (1875–1880). In: Imperatorskii Tomskii universitet v vospominaniakh sovremennikov. Otv. red. SF Fominykh. Tomsk: Izd-vo Tom. un-ta, 2014; s. 13–229 (in Russian)].
12. Лерга Ж. В Сибири: [дневник французского путешественника. 1897]. Тюмень, Томск: Изд-во Том. ун-та, 2021 [Legra Zh. V Sibiri: [dnevnik frantsuzskogo puteshestvennika. 1897]. Tiumen', Tomsk: Izd-vo Tom. un-ta, 2021 (in Russian)].
13. Десятилетие Томского университета (по отчету ректора университета А.И. Судакова). Сибирская жизнь. 1898;229:230 [Desiatiletie Tomskogo universiteta (po otchetu rektora universiteta AI Sudakova). Sibirskaiia zhizn'. 1898;229:230 (in Russian)].
14. Быстрицкий Л.Д., Гаврилова М.А. Бактериологический институт: опыт столетия. Томск: Красное знамя, 2004 [Bystritskii LD, Gavrilova MA. Bakteriologicheskii institut: opyt stoletia. Tomsk: Krasnoe znamia, 2004 (in Russian)].
15. Судаков А.И. Холерная эпидемия в Томске летом 1892 года. Томск: Типография П.И. Макушина, 1894 [Sudakov AI. Kholernaia epidemia v Tomске letom 1892 goda. Tomsk: Tipolitografiia PI Makushina, 1894 (in Russian)].
16. Бутягин П.В. Обзор работ гигиенической лаборатории Томского университета за первое десятилетие ее существования (окончание). Сибирские врачебные ведомости. 1905. 1 мая [Butyagin PV. Obzor rabot gigenicheskoi laboratorii Tomskogo universiteta za pervoe desiatiletie ee sushchestvovaniia (okonchanie). Sibirskie vrachebnye vedomosti. 1905. 1 maia (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.08.2023



OMNIDOCTOR.RU