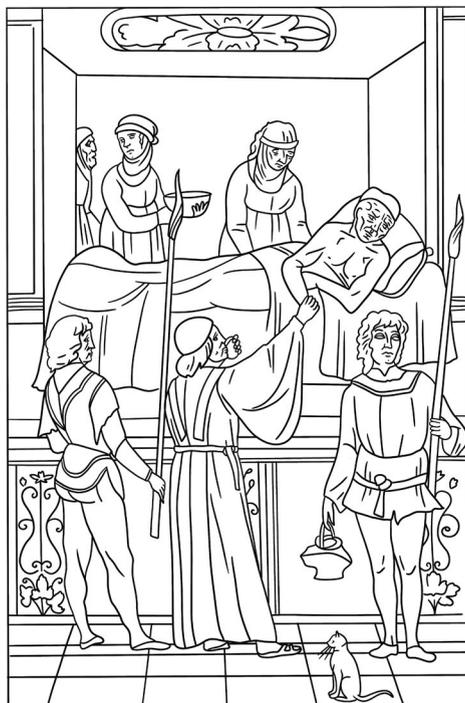


TER-ARKHIV.RU

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



# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 96

—  
11.2024

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

**CONSILIUM  
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)  
[a.antonova@omnidocor.ru](mailto:a.antonova@omnidocor.ru)

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

По вопросам публикаций:  
[editor@ter-arkhiv.ru](mailto:editor@ter-arkhiv.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 337)

Редакция не несет ответственности за содержание  
рекламных материалов. Точка зрения авторов мо-  
жет не совпадать с мнением редакции. К публи-  
кации 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](http://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: 28.11.2024  
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 9000 экз.  
Свободная цена

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

# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 96

11.2024

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. ГЛЯНЦЕВ (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.) included 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:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

**CONSILIUM  
MEDICUM**

Sales Department:

+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)

[a.antonova@omnidocor.ru](mailto:a.antonova@omnidocor.ru)

Editorial Office address:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

For publications:

[editor@ter-arkhiv.ru](mailto:editor@ter-arkhiv.ru)

+7 (495) 098-03-59 (ext. 337)

The editors are not responsible for the content of advertising 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 authors 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 offer agreement can be found on the website [ter-arkhiv.ru](http://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: 28.11.2024

Format 60×90 1/8. The total circulation

is 9000 copies.

Free price

Printing House:

Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

# TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 96

11.2024

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



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



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

## Infectious Diseases

### EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

**В.В. Малеев, Е.Н. Лазарева, Ж.Б. Понежева, Ю.В. Кузнецова**  
Коагулазонегативные стафилококки как факторы развития синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с отягощенным коморбидным фоном

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**В.И. Подзолков, Е.В. Волчкова, А.Е. Покровская, Д.Д. Ванина, Т.С. Варгина, И.Д. Хуткина, Г.И. Аширова**  
Гематологические индексы как доступный инструмент в диагностике неблагоприятного течения COVID-19

**К.В. Козлов, О.В. Мальцев, К.В. Касьяненко, В.С. Сукачев, А.В. Саулевич, С.С. Карякин, А.Д. Дубровин, Р.Н. Смирнов**  
Оценка профилактической эффективности нуклеозидного аналога риамиловира в отношении ОРВИ у лиц из организованного коллектива

**К.Д. Ермоленко, Т.В. Потапова, К.В. Силав, К.В. Жданов, Д.А. Лиознов, Д.А. Гусев**  
Прогнозирование течения антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridioides difficile*, на основе клинико-лабораторных характеристик заболевания

**Е.Б. Владимирова, Е.И. Шмелев, А.С. Зайцева, С.А. Касимцева, Е.И. Щепихин, Т.Г. Смирнова, Н.Н. Макарьянц**  
Побочные реакции при лечении пациентов с нетуберкулезным микобактериозом легких и возможности их решения

**Г.Л. Игнатова, С.Н. Авдеев, В.Н. Антонов, Е.В. Блинова**  
Эффективность вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой

**Е.В. Болотова, Т.Ю. Заболотская, А.В. Дудникова, Т.И. Фролова, Е.Д. Тарина**  
Эффективность Цитофлавина в медицинской реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста

## ОБЗОРЫ

**В.А. Малов, В.В. Малеев, В.П. Чуланов, Д.С. Сарксян**  
Младенческий ботулизм: недооцененная проблема

**А.Е. Шульженко, И.Н. Зуйкова, Р.В. Щубелко**  
Проблемы лечения и профилактики рецидивирующих воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей: взгляд иммунолога

## EDITORIAL ARTICLE

**1021 Viktor V. Maleev, Elena N. Lazareva, Zhanna B. Ponezheva, Yulia V. Kuznetsova**  
Coagulase-negative staphylococci as a significant fact of generalization of infection in persons with a burdened comorbid background

## ORIGINAL ARTICLES

**1028 Valery I. Podzolkov, Elena V. Volchkova, Anna E. Pokrovskaya, Daria D. Vanina, Tatiana S. Vargina, Inessa D. Hutkina, Galiya I. Ashirova**  
Hematologic indices as an available tool in the diagnosis of adverse course of COVID-19

**1035 Konstantin V. Kozlov, Oleg V. Maltsev, Kristina V. Kasyanenko, Vitalii S. Sukachev, Andrei V. Saulevich, Sergey S. Karyakin, Alexey D. Dubrovin, Roman N. Smirnov**  
Effectiveness of riamilovir in preventing respiratory viral infection among young people from organized collectives

**1042 Konstantin D. Ermolenko, Tatiana V. Potapova, Kseniia V. Silav, Konstantin V. Zhdanov, Dmitry A. Lioznov, Denis A. Gusev**  
Prediction of the course of antibiotic-associated diarrhea caused by *Clostridioides difficile* based on clinical and laboratory characteristics of the disease

**1049 Elena B. Vladimirova, Evgene I. Shmelev, Anna S. Zaytseva, Svetlana A. Kasimtseva, Evgeniy I. Shchepikhin, Tatiana G. Smirnova, Natalia N. Makaryants**  
Adverse reactions in the treatment of patients with non-tuberculous lung mycobacterial pulmonary disease and the possibility of their solution

**1057 Galina L. Ignatova, Sergey N. Avdeev, Vladimir N. Antonov, Elena V. Blinova**  
The effectiveness of vaccination against pneumococcal infection in patients with severe bronchial asthma

**1063 Elena V. Bolotova, Tatiana Yu. Zabolotskaya, Anna V. Dudnikova, Tatiana I. Frolova, Elena D. Tarina**  
The effectiveness of Cytoflavin in the medical rehabilitation of elderly and senile patients

## REVIEWS

**1069 Valeri A. Malov, Viktor V. Maleev, Vladimir P. Chulanov, Denis S. Sarksyian**  
Infant botulism: an underestimated problem

**1076 Andrei E. Shul'zhenko, Irina N. Zuikova, Rosalia V. Shchubelko**  
Issues of treatment and prevention of recurrent inflammatory diseases of the upper respiratory tract: An immunologist's view

## ОБЗОРЫ

*М.В. Серова, Ю.С. Сазонова, А.С. Деревинская, А.С. Стеклов, Д.А. Андреев*  
Антикоагулянтная терапия при хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

*С.А. Прибылов, Т.А. Маслова, В.С. Прибылов, К.О. Леонидова, Н.Н. Прибылова, А.П. Куц*  
Лонг-ковид, тяжелое течение на фоне врожденных бронхоэктазов, синдром Вильямса–Кэмпбелла. Клиническое наблюдение

*Е.В. Резник, М.Д. Яровой, С.А. Завьялова, Ш.М. Умаханова, А.С. Григорьевская, О.И. Маколин, И.В. Семенякин*  
Сочетанный эхинококкоз легких, сердца и печени: клиника, диагностика и лечение. Клинический случай

## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

*О.Е. Иванова, Ю.М. Михайлова, Л.И. Козловская, В.В. Малеев*  
Проблемы ликвидации полиомиелита

## REVIEWS

**1083** *Maria V. Serova, Yulia S. Sazonova, Anastasiia S. Derevinskaiia, Alexander S. Steklov, Denis A. Andreev*  
Anticoagulant therapy for chronic heart disease atrial failure and fibrillation

## CASE REPORTS

**1089** *Sergey A. Pribylov, Tatyana A. Maslova, Vladislav S. Pribylov, Kristina O. Leonidova, Nadezhda N. Pribylova, Anna P. Kuts*  
Long-COVID, severe course, with congenital bronchiectasis, Williams–Campbell syndrome. Case report

**1097** *Elena V. Reznik, Maksim D. Iarovoi, Svetlana A. Zavialova, Shahrizat M. Umakhanova, Aleksandra S. Grigorievskaya, Oleg I. Makolin, Igor V. Semeniakin*  
Combined echinococcosis of the lungs, heart and liver: clinic, diagnosis and treatment. Case report

## HISTORY OF MEDICINE

**1104** *Olga E. Ivanova, Yulia M. Mikhailova, Liubov I. Kozlovskaya, Viktor V. Maleev*  
Problems of poliomyelitis eradication

# Коагулазонегативные стафилококки как факторы развития синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с отягощенным коморбидным фоном

В.В. Малеев<sup>✉</sup>, Е.Н. Лазарева, Ж.Б. Понежева, Ю.В. Кузнецова

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

## Аннотация

Начиная с эпохи широкого внедрения антибиотиков в сферу деятельности человека проблема антимикробной резистентности становится все более актуальной. В последнее время в ее прогрессирование определенный вклад вносят коагулазонегативные стафилококки (CoNS), которые являются представителями условно-патогенных микроорганизмов микробиома кожных покровов и слизистых оболочек здоровых людей. Длительное время они не представляли угрозы для пациентов, но в последние десятилетия среди микроорганизмов их высевают у более чем 2/3 больных с послеоперационными медиастинитами, катетер-ассоциированными инфекциями, а также из ран сосудов шеи и паховой области, отделяемого лож кардиостимуляторов. В данной работе на клинических примерах раскрыта значимость CoNS в формировании синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с отягощенным коморбидным фоном (сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертония 3-й степени). В ходе обследования больных показано, что дефекты кожных покровов являются очагами персистирующей бактериемии представителей группы CoNS, которые могут быть причиной развития системного воспалительного инфекционного ответа с формированием резистентных штаммов условно-патогенной флоры микробиома кожных покровов и слизистых оболочек. Показано, что для определения тактики антибактериальной терапии необходимы бактериологическое исследование всех выявленных очагов инфекции у пациентов, скрининг возбудителей и их чувствительности к антибиотикам, особенно у лиц из группы риска. Это позволит повысить эффективность антибактериальной терапии и уменьшить возможность формирования резистентных штаммов возбудителей.

**Ключевые слова:** коагулазонегативные стафилококки, антимикробная резистентность, персистирующая бактериемия

**Для цитирования:** Малеев В.В., Лазарева Е.Н., Понежева Ж.Б., Кузнецова Ю.В. Коагулазонегативные стафилококки как факторы развития синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с отягощенным коморбидным фоном. Терапевтический архив. 2024;96(11):1021–1027. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.202994

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

EDITORIAL ARTICLE

## Coagulase-negative staphylococci as a significant fact of generalization of infection in persons with a burdened comorbid background

Viktor V. Maleev<sup>✉</sup>, Elena N. Lazareva, Zhanna B. Ponezheva, Yulia V. Kuznetsova

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

## Abstract

Since the era of the widespread introduction of antibiotics into the human sphere of activity, the problem of antimicrobial resistance has become an urgent and very important topic around the world. Recently, coagulase-negative staphylococci (CoNS), which are representatives of opportunistic microorganisms of the microbiome of the skin and mucous membranes of healthy people, have made a certain contribution to its progression. For a long time, they did not pose a threat to patients, but in recent decades among microorganisms they have been seeded in more than two-thirds of patients with postoperative mediastinitis, catheter-associated infections, as well as from wounds of the neck vessels and the inguinal region separated by pacemaker beds. This paper discloses, using clinical examples, the significance of CoNS in the formation of systemic inflammatory response syndrome in patients with a burdened comorbid background (type II diabetes mellitus, grade 3 arterial hypertension). During the examination of patients, it was shown that skin defects are foci of persistent bacteremia of representatives of the CoNS group, which can cause the development of a systemic inflammatory infectious response with the formation of resistant strains of the opportunistic flora of the microbiome of the skin and mucous membranes. It has been shown that to determine the tactics of antibacterial therapy, a bacteriological study of all detected foci of infection in patients, screening of pathogens and their sensitivity to antibiotics, and especially in persons at risk, is necessary. This will increase the effectiveness of antibacterial therapy and reduce the possibility of forming resistant strains of pathogens.

**Keywords:** coagulase-negative staphylococci, antimicrobial resistance, persistent bacteremia

**For citation:** Maleev VV, Lazareva EN, Ponezheva ZhB, Kuznetsova YuV. Coagulase-negative staphylococci as a significant fact of generalization of infection in persons with a burdened comorbid background. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(11):1021–1027. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.202994

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Малеев Виктор Васильевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., советник дир. по научной работе. E-mail: maleyev@pccr.ru

Лазарева Елена Николаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. клин. отд.

Понежева Жанна Бетовна – д-р мед. наук, зав. клин. отд. инфекционной патологии

Кузнецова Юлия Васильевна – ординатор клин. отд.

<sup>✉</sup>Viktor V. Maleev. E-mail: maleyev@pccr.ru; ORCID: 0000-0001-5748-178X

Elena N. Lazareva. ORCID: 0000-0002-6081-1740

Zhanna B. Ponezheva. ORCID: 0000-0002-6539-4878

Yulia V. Kuznetsova. ORCID: 0009-0007-5629-3972

## Введение

Современная медицина за последние годы достигла значительных успехов в увеличении продолжительности жизни, сокращении детской смертности, а также в трансплантации тканей и органов на основе внедрения инновационных технологий, но вместе с тем мир столкнулся с прогрессирующим устойчивостью к противомикробным препаратам. Начиная с эпохи широкого их внедрения в сферу деятельности человека проблема антимикробной резистентности (АМР) приобрела мировые масштабы, а финансовый ущерб, связанный с АМР, более значим для мировой экономики, чем глобальный экономический кризис [1–3]. В настоящее время среди факторов, способствующих прогрессированию АМР, выделяют нерациональное и чрезмерное использование антимикробных препаратов в животноводстве, растениеводстве, пищевой промышленности, повышенное потребление антибиотиков населением, особенно в социально развитых странах, а также недостаточную укомплектованность подразделений практического здравоохранения и ветеринарии как кадровым составом, так и оборудованием диагностики устойчивых микроорганизмов к лекарственным препаратам [4].

В настоящее время коагулазонегативные стафилококки (CoNS) заслуживают повышенного внимания в системе здравоохранения многих стран. Данная группа объединяет *Staphylococcus epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. lugdunensis*, *S. warneri*, *S. xylosus*, *S. hominis*, *S. capitis*, *S. simulans*, *S. sciuri*, *S. cohnii*, *S. lentus*, *S. chromogenes*, *S. pettenkoferi*. Они являются представителями условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) микробиома кожных покровов и слизистых оболочек здоровых людей и длительное время не представляли угрозы для пациентов. Их определяли как гетерогенную группу стафилококков в случаях клинической необходимости дифференциальной диагностики с золотистым стафилококком, который известен как высокопатогенный фактор синдрома системного воспаления [5].

Однако в настоящее время во многих научных публикациях уделяется большое внимание CoNS как этиологическому фактору при осложнениях в области хирургических вмешательств, среди которых доминируют *S. epidermidis*. По данным ряда исследователей, у пациентов с послеоперационными медиастинитами, катетер-ассоциированными инфекциями, из ран сосудов шеи и паховой области, из отделяемого ложа кардиостимуляторов среди микроорганизмов более чем в 68% случаев высевают *S. epidermidis* с обнаружением конкурентных взаимоотношений между *Staphylococcus aureus* и *S. epidermidis* за счет выделения аутоиндукторов, блокирующих токсинообразование у золотистого стафилококка [6]. В результате в настоящее время определена значимая проблема CoNS, связанная с их персистенцией в организме и формированием септических осложнений. Стафилококки этой группы обладают более низким потенциалом патогенности в сравнении с *S. aureus*. Однако за счет продуцирования различных внеклеточных ферментов, среди которых протеазы, эластазы, эстеразы, липазы и фосфолипазы, а также токсинов (гемолизины, энтеротоксины, эксфолиативные токсины и токсин синдрома токсического шока-1) они способны активно адгезироваться, вторгаться и персистировать в близлежащие ткани, а в дальнейшем и в кровь [7]. В результате формируется персистирующая бактериемия (ПБ), регистрация которой варьирует от 25 до 45% в мире. По данным литературы, CoNS могут выступать как этиологический фактор эндогенных инфекций у лиц с ослабленным иммунитетом и отягощенным коморбидным фоном при повреждении кожно-слизистого

барьера. Как правило, болезнь характеризуется длительным, затяжным течением с частыми рецидивами лихорадки, нестабильностью лабораторных показателей воспалительного ответа, выявлением новых очагов инфекции [5, 7].

Sh. Kitaya и соавт. (2023 г.) у лиц с ПБ CoNS в сравнении с ПБ *S. aureus* регистрировали более выраженную иммуносупрессию, нейтропению, а также определили прямую связь бактериемии с введением внутрисосудистых устройств и установкой сосудистых катетеров. Частота переводов и продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии оказались значительно выше в группе пациентов с ПБ CoNS, что увеличивало финансовые затраты на лечение этих больных [8].

Критическим свойством CoNS является их возможность колонизировать раневые поверхности с образованием биопленок [9, 10]. На примере *S. epidermidis* доказано, что изоляты CoNS различны в устойчивости к антибиотикам по гену *SCCmec*, в образовании биопленки по локусу *ica*, по метаболизму катаболического мобильного элемента аргинина АСМЕ и наличию элементов последовательности вставки IS [10, 11]. В результате во всем мире неуклонно растет устойчивость среди CoNS к метициллину, приближаясь к 50% барьеру. А такие возбудители, как *S. hominis* и *S. haemolyticus*, обладают высокой резистентностью практически ко всем антимикробным препаратам, кроме представителей линкозамидов [6].

Принимая во внимание изложенное, на примере клинических случаев хотелось бы обратить внимание клиницистов на значение CoNS как этиологического фактора в развитии синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с отягощенным коморбидным фоном.

## Клинический случай 1

Пациент А. 64 лет бригадой скорой медицинской помощи (СМП) доставлен в многопрофильный стационар Центрального округа РФ с обострением трофической язвы в области левого голеностопного сустава, в тяжелом состоянии с резко выраженной гипотонией, что явилось основанием его госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, минуя приемный покой.

**Анамнез заболевания.** За 4 дня до госпитализации пациент обратил внимание на мацерацию и гиперемию кожных покровов на наружной поверхности в области левого голеностопного сустава. На следующий день у него повысилась температура тела до 38°C, которая сохранялась в течение 3 сут. Он самостоятельно принимал нестероидные противовоспалительные препараты. Самочувствие не улучшалось, что вынудило его обратиться к врачу СМП. Во время осмотра у пациента возникло психомоторное возбуждение со снижением артериального давления (АД) до 80/50 мм рт. ст., повышение температуры тела до 39°C, что послужило поводом к госпитализации.

**Анамнез жизни.** На протяжении последних 10 лет больной у себя регистрировал частые подъемы АД и повышение уровня сахара в крови. К врачам не обращался, самостоятельно принимал Небилет 4 мг и лизиноприл 5 мг/сут. За последние 3 года дважды имел перелом левой лучевой кости в одном и том же месте.

**На момент поступления.** Состояние больного являлось тяжелым, обусловленным развитием водно-электролитных и метаболических нарушений, выраженностью интоксикационного синдрома, но при этом отмечались ясное сознание, отсутствие менингеальных знаков без очаговой симптоматики. В то же время у него регистрировали гипотонию до АД 80/50 мм рт. ст.

**Таблица 1. Динамика клинико-лабораторных показателей и эффективности АБТ больного А. 64 лет**  
**Table 1. Dynamics of clinical and laboratory parameters and effectiveness of antibacterial therapy in patient A. 64 years old**

Показатели	Референсные значения	День болезни					
		4	7	11	16	18	27
Температура тела, °С	39°	*					
	38°		*	*	*	*	
	37°				*	*	
	36°						*
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4–9	29	18,1	16,4	14,3	12	8,9
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	150–400	240	259	371	383	329	224
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,2–3,8	0,1	0,4	0,7	1	1,2	2,5
ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу	1,4	240	64	52	6,4	6,86	1,28
ИСТЛ	120	2400	647,5	371	319,2	360	145
Бактериологические посевы	Кровь	Забор		MSSA	Забор	S. hominis MRSE	
	Мокрота			Забор	Acinetobacter baumannii	Забор	
Цефтриаксон (суточная доза – 2,0 г)		+	+	Отменен			
Ванкомицин (суточная доза – 2,0 г)				+	Отменен		
Полимиксин (суточная доза – 200 мг)					+	+	Отменен
Дорипенем (суточная доза – 1,5 г)					+	Отменен	
Линезолид (суточная доза – 1200 мг)						+	Отменен

Примечание. Отр. – отрицательный.

при частоте сердечных сокращений 82 уд/мин, одышку с частотой дыхательных движений 26 в минуту при сатурации до 98% на фоне гипертермии до 38,0°C. В области левого голеностопного сустава по наружной поверхности выявлен дефект кожных покровов в виде язвы размерами 2×1,5 см с приподнятыми краями, сухим дном и эритемой вокруг нее. В общем анализе крови наблюдали лейкоцитоз ( $29,0 \times 10^9/\text{л}$ ), лимфопению ( $0,1 \times 10^9/\text{л}$ ) и палочкоядерный сдвиг до 12%, а также метаболический ацидоз с высокой концентрацией глюкозы в крови (24,8 ммоль/л), повышение С-реактивного белка (СРБ) до 190 мг/л и прокальцитонина (ПК) свыше 10,00 нг/мл. Высокие значения лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), индекса соотношения тромбоцитов к лимфоцитам (ИСТЛ) указывали на прогрессирование синдрома системного воспалительного ответа (табл. 1).

После забора крови на бактериологические исследования (4-й день болезни) больному в качестве стартовой антибактериальной терапии (АБТ) внутривенно-капельным введением назначен цефтриаксон в суточной дозе 4,0 г. Проводили инфузионную терапию для коррекции метаболических нарушений.

На 7-й день болезни состояние больного стабилизировали, и он переведен из отделения реанимации и интенсивной терапии в хирургическое. С учетом снижения степени фебрильной лихорадки, уменьшения лейкоцитоза до  $18,1 \times 10^9/\text{л}$  и значений ЛИИ и ИСТЛ в 3 раза пациенту продолжили АБТ цефтриаксоном до результатов бактериологического исследования крови. Однако среди лабораторных показателей в крови сохранялись высокие значения СРБ до 137,2 мг/л и наметилась тенденция к развитию

анемии (гемоглобин – 90 г/л), гипопропротеинемии и альбуминемии (общий белок – 50,5 г/л, альбумин – 24,2 г/л), а также отмечали отрицательную динамику локального статуса: увеличение объема гиперемии, отека подкожной клетчатки с неприятным запахом из раны при «сухом» дне.

На 11-й день болезни получен результат бактериологического исследования крови с высеваем метициллинчувствительного *S. aureus* (MSSA), а также регистрировали сохранение фебрильной лихорадки, увеличение отека голеностопного сустава с тенденцией к распространению на голень и площади гиперемии вокруг язвы в 2 раза, зловонный запах и сукровичное отделяемое из раны. Динамика лабораторных показателей свидетельствовала о сохранении анемии, лейкоцитоза, гипергликемии (13 ммоль/л) и высоких значений СРБ (144 мг/л). Учитывая появление влажной мокроты, пациенту провели компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК), где подтвердили наличие очага инфильтрации в нижней доле правого легкого. На основании отсутствия положительной клинико-лабораторной динамики и результатов бактериологического исследования крови проведена смена цефтриаксона на ванкомицин в суточной дозе 2,0 г внутривенно капельным введением и осуществлен забор на бактериологическое исследование только мокроты.

На 16-й день болезни у пациента лихорадка снизилась до субфебрильных значений, однако периодически отмечались вечерние подъемы температуры тела до 38°C. Несмотря на некоторое снижение числа лейкоцитов и активности СРБ в 1,5 раза от предыдущих значений, в крови сохранялись анемия, гипоальбуминемия и отсутствовала положительная динамика локального статуса. На данный

момент из мокроты высеян полирезистентный штамм *A. baumannii* с чувствительностью только к полимиксину, что и явилось основанием для смены АБТ на полимиксин в суточной дозе 200 мг в сочетании с дорипенемом в суточной дозе 1000 мг внутривенным капельным введением с учетом результатов предыдущего посева. Также у больного проведен контрольный забор крови на стерильность.

До 18-го дня болезни у больного сохранялась медленная тенденция к уменьшению лейкоцитоза и активности СРБ, но при этом ЛИИ и ИСТЛ значимо не изменились, а также присутствовали анемия, гипоальбуминемия и прежний локальный статус. Из крови выделен MRSA *S. hominis*, чувствительный к ванкомицину, линезолиду и резистентный к ципрофлоксацину, оксациллину, меропенему, что послужило причиной замены дорипенема на линезолид по 1200 мг/сут. Выделение из крови MSSA, а в дальнейшем MRSA *S. hominis* дает основание предполагать, что у данного больного сформировалась ПБ, и не исключено, что первичным очагом ее являлась рана.

На фоне проводимой схемы АБТ (полмиксин + линезолид) у больного наметилась положительная динамика в течение первых 24 ч: температура тела снизилась до нормальных значений, значительно регрессировали боли, отек и гиперемия в области голеностопного сустава с восстановлением движения, а также значительно уменьшился зловонный запах и отделяемое из раны. На 3-и сутки от начала данной АБТ наметилась тенденция к активной репарации язвы.

К 25-му дню болезни регистрировали восстановление лабораторных показателей до нормальных значений, полный регресс воспалительной реакции и прогрессирование репаративных процессов в области раны. Пациент выписан на амбулаторный этап реабилитации по месту жительства. Данный пример иллюстрирует значимость обязательного проведения бактериологического исследования с определением чувствительности к антибиотикам выделенных возбудителей из всех очагов инфекционного процесса, выявленных при поступлении больного, и особенно у лиц с отягощенным коморбидным фоном. При этом патологические изменения целостности кожно-слизистого барьера необходимо рассматривать как источник инфекции ввиду того, что УПМ микробиома могут выступать как ведущий этиологический фактор инфекционного процесса, приобретающего затяжной характер.

## Клинический случай 2

Пациентка П. 84 лет доставлена в стационар с жалобами на повышение температуры тела до 39°C, сильные боли в нижней трети правой голени, одышку, влажный кашель.

**Анамнез заболевания.** Начало болезни пациентка связывает с укусом домашней кошки в нижней трети правой голени, а через сутки у нее повысилась температура тела до 39°C, усилились боли в области укуса, выраженная болезненность в ноге при движении. Обратилась к врачу СМП и после осмотра госпитализирована в инфекционное отделение многопрофильной клинической больницы Центрального округа РФ.

**Анамнез жизни.** Больная состоит на диспансерном учете с 2014 г. у эндокринолога с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), но при этом не соблюдает диету и регулярность приема гипогликемических препаратов (назначен гликлазид). В течение 30 лет наблюдается у участкового терапевта по поводу гипертонической болезни (ГБ) 2-й степени, риск ЗСНО, хронического панкреатита, ожирения

2-й степени (индекс массы тела – 37). Регулярно принимает Конкор 5 мг/сут. В 2010 г. проведена холецистэктомия.

**На момент поступления.** Состояние больной – средней степени тяжести, обусловленное интоксикационным синдромом, астенией при ясном сознании и отсутствии менингеальных знаков. Помимо этого при осмотре отмечали учащение частоты дыхательных движений до 24 в минуту, незначительное снижение сатурации до 95% и сильные боли в области раны с ограничением физической активности. Локально в нижней трети правой голени регистрировали рану размерами 3×1,5 см с приподнятыми краями и геморрагической корочкой без отделяемого, эритему и отек подкожно-жировой клетчатки на 2/3 голени. Патологические изменения в области раны расценены как проявление трофической язвы на фоне СД 2. В лабораторных анализах прослеживался лейкоцитоз до  $30,1 \times 10^9/\text{л}$  с повышением активности СРБ до 247 мг/л и увеличением ПК до 10 нг/л, а также гипергликемия до 17 ммоль/л. Результаты КТ ОГК указывали на ретикулярные изменения с мелкоочаговой локальной диссеминацией S до 30 мм в С<sub>1-11</sub> верхней доли левого легкого и С<sub>11</sub> верхней доли правого легкого. Высокие ЛИИ и ИСТЛ свидетельствовали о формировании острого воспалительного процесса (табл. 2). Учитывая острое начало болезни и результаты лабораторно-инструментального обследования, больной поставлен клинический диагноз: синдром системного воспалительного ответа с осложнением: внебольничная двусторонняя верхнедолевая пневмония, дыхательная недостаточность 1-й степени, протекающая на фоне ГБ 2-й степени, риск ЗСНО, СД 2, хронический панкреатит. После проведения забора крови, мочи и мазка с поверхности раны на бактериологические исследования пациентке назначена АБТ цефотаксимом в суточной дозе 4 г.

На фоне проводимой АБТ на 7-й день болезни состояние больной оставалось по-прежнему средней тяжести, лихорадка снизилась до субфебрильных значений с вечерними подъемами до 38°C, сохранялись астения, гиподинамия, одышка при сатурации 95–96%. В области раны отмечали отрицательную динамику в виде усиления болезненности зоны повреждения при пальпации, увеличения площади гиперемии, появления серозного отделяемого из раны. Однако в общем анализе крови число лейкоцитов снизилось в 2 раза, также регистрировали уменьшение активности СРБ более чем в 3 раза и уровня ПК до 3 нг/л, но при этом гипергликемия сохранялась около 12,9 ммоль/л. Контрольные КТ ОГК показали отрицательную динамику в виде увеличения очагов диссеминации в правом легком. На основании динамики клинико-лабораторных и инструментальных данных, а также результатов бактериологического исследования с высевом *S. aureus*  $\times 10^5$  MSSA из крови, а из раны – *S. epidermidis*  $\times 10^4$  без определения чувствительности к антибиотикам больной проведена смена АБТ на меропенем в суточной дозе 3,0 г внутривенным капельным введением и повторно взяты контрольные пробы крови и отделяемого из раны для бактериологического исследования.

До 12-го дня болезни у пациентки сохранялись: лихорадка в пределах субфебрильных значений, лейкоцитоз и пойкилоцитоз, превышение значений ЛИИ и ИСТЛ, гипергликемия до 10 ммоль/л, но при этом наблюдали незначительное снижение активности СРБ до 58 мг/л. В то же время отсутствовала положительная динамика со стороны легких по результатам КТ ОГК. К этому сроку болезни получены результаты повторного бактериологического исследования, где из крови и отделяемого из раны выдели-

**Таблица 2. Динамика клинико-лабораторных показателей и эффективности АБТ больной П. 84 лет**  
**Table 2. Dynamics of clinical and laboratory parameters and effectiveness of antibacterial therapy in patient П. 84 years old**

Показатели	Референсные значения	День болезни				
		2	7	12	16	21
Температура тела, °С	39	*				
	38		*			
	37		*	*		
	36				*	
						*
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4–9	30,1	16	16,5	8,2	9,4
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	150–400	337	340	326	364	290
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,2–3,8	1,05	1,1	1,5	2,3	2,9
ЛИИ по Кальф-Калифу	1,4	73,6	20,2	6,3	1,2	1,4
ИСТЛ	120	321	309	217	158	100
Бактериологические посевы	Кровь	Забор	<i>S. aureus</i> $\times 10^5$ MSSA забор	<i>S. epidermidis</i> $\times 10^5$ MRSE	Забор	Нет
	Отделяемое раны	Забор	<i>S. epidermidis</i> $\times 10^4$ забор	<i>S. epidermidis</i> $\times 10^9$ MRSE	Забор	Нет
Цефотаксим (суточная доза – 3,0 гр)		+	Отменен			
Меропенем (суточная доза – 3,0 гр)			+	Отменен		
Ванкомицин (суточная доза – 2,0 гр)				+	+	Отменен

ли только метициллинорезистентный штамм *S. epidermidis* (MRSE) с чувствительностью только к ванкомицину, линезолиду, рифампицину, при этом количество возбудителя в ране превышало более чем в 2 раза предыдущее значение. На основании полученных данных больной провели смену АБТ меропенема на ванкомицин в суточной дозе 2,0 г внутривенным капельным введением, на фоне которой уже на 2-е сутки отмечали значительную положительную динамику. У пациентки снизилась температура тела до нормальных значений, уменьшилась астения, повысилась физическая активность, а в области раны сократилось количество отделяемого, площадь отека и гиперемия ткани.

К 21-му дню болезни состояние больной улучшилось до удовлетворительного, локально в области раны прослеживались активные процессы репарации, восстановились лабораторные показатели крови и лейкоцитарные индексы, а из контрольных бактериологических посевов не высевали патогенной флоры. Пациентка выписана под наблюдение участкового врача и эндокринолога по месту жительства. Своевременное бактериологическое исследование выявленных очагов инфекции у данной пациентки и назначение рациональной АБТ с учетом чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам позволило сократить сроки ее госпитализации по сравнению с длительностью пребывания больного на койке в первом случае.

### Обсуждение

Представленные клинические примеры наглядно демонстрируют, что как в момент первичного обращения при оказании специализированной медицинской помощи, так и в последующем необходимо проводить бактериологиче-

ское исследование из всех выявленных очагов инфекции, в том числе и из мест повреждения кожно-слизистого барьера, с обязательным определением чувствительности высеянных штаммов к антибиотикам. Первый случай показал: при наличии дефекта кожного барьера создается высокая вероятность персистенции *S. hominis* из раны в кровь. Данные литературы свидетельствуют, что у лиц с отягощенным коморбидным фоном существуют конкурентные взаимоотношения между *S. aureus* и представителями CoNS, которые и обуславливают формирование ПБ [5, 6, 11]. Можно предположить, что проведение бактериологического исследования раны при первичном осмотре, а также скрининг возбудителей из различных очагов и определение их чувствительности к антибиотикам позволили бы своевременно назначить рациональную АБТ и предотвратить развитие ПБ. Во втором случае более наглядно показана конкурирующая связь *S. aureus* с *S. epidermidis* в формировании персистенции последнего в кровь. И, несмотря на своевременный забор материала из раны, но без проведения чувствительности высеянного *S. epidermidis* к антибиотикам ввиду невысокого его титра, не проведен скрининг чувствительности возбудителей к антибиотикам. Возможно, это и повлияло на проникновение *S. epidermidis* в кровь и формирование резистентных штаммов. Поэтому в настоящее время, особенно у лиц с неблагоприятным коморбидным фоном, нельзя исключить роль представителей CoNS, которые являются УПМ микробиома кожи и слизистых оболочек и этиологическим фактором в развитии инфекционного процесса затяжного течения. Из-за патоморфологических особенностей и способности образовывать бактериальные пленки они значимо влияют на формирование резистентности возбудителей, что является неблагоприятным прогнозом в стратегии АБТ.

Известно, что наибольший удельный вес в структуре всех лечебно-тактических ошибок занимает нерациональная АБТ, которая вносит значительный вклад в прогрессирование АМР и оказывает существенное влияние на исход заболевания, что имеет не только медицинские, но и социальные, деонтологические, экономические последствия [12, 13]. Важно также отметить, что в настоящее время на базе ФБУН ЦНИИЭ существует возможность определения генома метициллинрезистентных коагулазонегативных *Staphylococcus* spp. в биологическом материале методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс MRSA-скрин-титр-FL» (№ФСР 2012/13998 от 04.03.19), а также генов резистентности грамотрицательных бактерий. Использование таких лабораторных тестов в практическом здравоохранении позволит правильно оценить полученные данные бактериологического исследования и своевременно корректировать АБТ с учетом риска развития АМР. Хотелось еще раз подчеркнуть, что именно в группе больных с неблагоприятным коморбидным фоном (СД, ожирение, ГБ), сниженным уровнем доверия к медицинской помощи требуется более тщательное и своевременное комплексное обследование всех очагов инфекции для оказания эффективной специализированной медицинской помощи. Своевременное выделение патогенов не только из крови и мокроты, но и из раны, а также оценка этиологической значимости CoNS в развитии воспалительного ответа будут способствовать адекватной и своевременной тактике фармакотерапии, что позволит снизить финансовые затраты и значительно уменьшить риск формирования резистентных штаммов УПМ микробиоты.

### Заключение

Таким образом, представители CoNS микробиома кожи и слизистых при повреждении кожно-слизистого барьера у лиц с ослабленным иммунитетом и отягощенным комор-

бидным фоном способны формировать ПБ с утяжелением инфекционного процесса, что составляет группу риска по развитию системного воспалительного синдрома. Поэтому необходимо проводить бактериологическое исследование из всех очагов инфекции с оценкой этиологической значимости возбудителей и их чувствительности к антибиотикам. Такая тактика ведения пациентов из группы риска позволит не только повысить эффективность АБТ, но и снизить риск формирования резистентных штаммов, а также достичь благоприятного исхода болезни с уменьшением продолжительности госпитализации и сокращением финансовых затрат на лечение.

**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

АД – артериальное давление  
АБТ – антибактериальная терапия  
АМР – антимикробная резистентность  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ИСТЛ – индекс соотношения тромбоцитов к лимфоцитам  
КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки  
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации  
ПБ – персистирующая бактериемия

ПК – прокальцитонин  
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа  
СМП – скорая медицинская помощь  
СРБ – С-реактивный белок  
УПМ – условно-патогенные микроорганизмы  
CoNS – коагулазонегативные стафилококки  
MRSE – метициллинорезистентный штамм *Staphylococcus epidermidis*  
MSSA – метициллинчувствительный *Staphylococcus aureus*

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dadgostar P. Antimicrobial Resistance: Implications and Costs. *Infect Drug Resist.* 2019;20(12):3903-10. DOI:10.2147/IDR.S234610
2. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations, United Nations Environment Programme and World Organisation for Animal Health, 2023. A one health priority research agenda for antimicrobial resistance. Available at: <https://www.fao.org/3/cc6213en/cc6213en.pdf>. Accessed: 21.02.2024.
3. Рачина С.А., Федина Л.В., Сухорукова М.В., и др. Диагностика и антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии у взрослых: от рекомендаций к реальной практике. *Терапевтический архив.* 2023;95(11):996-1003 [Rachina SA, Fedina LV, Sukhorukova MV, et al. Diagnosis and antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in adults: from recommendations to real practice. A review. *Tera-pevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(11):996-1003 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.11.202467
4. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399(10325):629-55. DOI:10.1016/S0140-6736(21)02724-0
5. Grzebyk M, Brzywczy-Włoch M, Piotrowska A, et al. Phenotypic evaluation of hydrophobicity and the ability to produce biofilm in coagulase-negative staphylococci isolated from infected very-low-birth weight newborns. *Med Dow Mikrobiol.* 2013;65(3):149-59.
6. Граничная Н.В., Зайцева Е.А., Пятко В.Э. Микробиологический мониторинг и антибиотикорезистентность коагулазонегативных стафилококков, выделенных от пациентов кардиохирургического стационара. *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* 2017;1(68):24-9 [Borzhnaya NV, Zaitseva EA, Pyatkov E. Microbiological monitoring and antibiotic resistance of coagulase-negative staphylococci isolated from patients of a cardiac surgical hospital. *Health. Medical Ecology. The Science.* 2017;1(68):24-9 (in Russian)]. DOI:10.5281/zenodo.345607

7. Michalik M, Samet A, Podbielska-Kubera A, et al. Coagulase-negative staphylococci (CoNS) as a significant etiological factor of laryngological infections: a review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020;19(26):2-10. DOI:10.1186/s12941-020-00367-x
8. Kitaya Sh, Kanamori H, Katori Y, Tokuda K. Clinical Characteristics and Outcomes of Persistent Staphylococcal Bacteremia in a Tertiary Care Hospital. *Antibiotics (Basel).* 2023;12:454. DOI:10.3390/antibiotics12030454
9. Stach N, Kaszycki P, Władyka B, Dubin G. Extracellular proteases of *Staphylococcus* spp. In: Pet-to-man travelling staphylococci. A world in progress, ed. V. Savini (Cambridge, MA: Elsevier), 2018; p. 135-45. DOI:10.1016/b978-0-12-813547-1.00011-x
10. Paranthaman K, Wilson A, Verlander N, et al. Trends in coagulase-negative staphylococci (CoNS), England, 2010–2021. *Access Microbiol.* 2023;5(6):acmi000491.v3. DOI:10.1099/acmi.0.000491.v3
11. Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Струч С.В., Сырочкина М.А. Риск развития внебольничной пневмонии у пациентов с сахарным диабетом. *Терапевтический архив.* 2022;94(3):448-53 [Ignatova GL, Blinova EV, Struch SV, Syrochkina MA. Risk of community acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus: Review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(3):448-53 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.03.201447
12. Barbier F, Lebeaux D, Hernandez D, et al. High prevalence of the arginine catabolic mobile element in carriage isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(1):29-36. DOI:10.1093/jac/dkq410
13. Hardie KR. Antimicrobial resistance: the good, the bad, and the ugly. *Emerg Top Life Sci.* 2020;4(2):129-36. DOI:10.1042/ETLS20190194

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Гематологические индексы как доступный инструмент в диагностике неблагоприятного течения COVID-19

В.И. Подзолков, Е.В. Волчкова, А.Е. Покровская<sup>✉</sup>, Д.Д. Ванина, Т.С. Варгина, И.Д. Хуткина, Г.И. Аширова

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

## Аннотация

**Цель.** Изучить прогностическую значимость гематологических индексов нейтрофилы/лимфоциты (Н/Л), тромбоциты/лимфоциты (Т/Л) и лимфоциты/С-реактивный белок (Л/СРБ) в отношении осложненного течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), а также их взаимосвязь с показателями тяжести течения COVID-19 и маркером эндотелиальной дисфункции sVCAM-1.

**Материалы и методы.** В исследование включены 103 пациента с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). На основании данных мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки все пациенты разделены на 3 группы: группа КТ-1 – 30 человек, группа КТ-2 – 62 человека и группа КТ-3 – 11 человек.

**Результаты.** Значения индексов Н/Л и Т/Л значимо больше у пациентов группы КТ-3 по сравнению с больными групп КТ-1 и 2. Индекс Л/СРБ, наоборот, достоверно уменьшался по мере нарастания КТ-степени поражения легких. Концентрация маркера эндотелиальной дисфункции sVCAM-1 значимо выше у больных групп КТ-3 и 2 в сравнении с пациентами группы КТ-1 – 272,7 [267,4; 342,6] и 212,5 [90,3; 335,6] нг/мл vs 120,0 [75,3; 189,2] нг/мл. Выявлены достоверные корреляционные связи изучаемых гематологических индексов с клиническими, лабораторными и инструментальными характеристиками тяжести COVID-19. Индексы Т/Л и Л/СРБ связаны с концентрацией sVCAM-1 в крови ( $r=0,28$  и  $-0,33$  соответственно;  $p<0,05$ ). Значения  $H/L>2,53$  и  $L/CRP\leq 0,043$  являются предикторами развития цитокинового шторма у обследованных больных.

**Заключение.** Гематологические индексы Н/Л, Т/Л и Л/СРБ взаимосвязаны с клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками тяжести COVID-19, наличием эндотелиальной дисфункции (Т/Л и Л/СРБ) и позволяют прогнозировать развитие цитокинового шторма (Н/Л и Л/СРБ).

**Ключевые слова:** COVID-19, цитокиновый шторм, предикторы, гематологические индексы, нейтрофилы, лимфоциты, тромбоциты, sVCAM-1

**Для цитирования:** Подзолков В.И., Волчкова Е.В., Покровская А.Е., Ванина Д.Д., Варгина Т.С., Хуткина И.Д., Аширова Г.И. Гематологические индексы как доступный инструмент в диагностике неблагоприятного течения COVID-19. Терапевтический архив. 2024;96(11):1028–1034. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.202996

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, остается актуальной медико-социальной проблемой. Более 770 млн случаев в мире, из которых 6,9 млн смертей, обуславливают необходимость быстрого определения тактики ведения пациентов [1]. Однако гетерогенность и непредсказуемость проявлений COVID-19 затрудняют прогнозирование течения данной инфекции. Немаловажное значение приобретает и постковидный синдром, существенно снижающий качество жизни больных, перенесших данную инфекцию, в том числе в тяжелой форме [2, 3]. Именно поэтому выявление быстрых и надежных маркеров для стратифика-

ции риска и своевременной оценки тяжести состояния так важно для пациентов с COVID-19.

Хорошо известно, что нарушение иммунного ответа, проявляющееся гематологическими изменениями, и системная гипертрофическая реакция – определяющие факторы в развитии тяжелого COVID-19. Соответствуют этому и данные крупного отечественного исследования, в котором повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ), увеличение числа нейтрофилов и снижение количества тромбоцитов названы предикторами неблагоприятных исходов данной инфекции [4].

Становится очевидным, что исследование показателей гемограммы – простой и информативный метод оценки тя-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Покровская Анна Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2.  
E-mail: pokrovskaya\_a\_e@staff.sechenov.ru

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2, дир. клиники факультетской терапии №2

Волчкова Елена Васильевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней

Ванина Дарья Дмитриевна – ассистент каф. факультетской терапии №2

Варгина Татьяна Сергеевна – доц. каф. факультетской терапии №2

Хуткина Инесса Дмитриевна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Аширова Галия Ильгизовна – врач-терапевт Университетской клинической больницы №4

<sup>✉</sup>Anna E. Pokrovskaya. E-mail: pokrovskaya\_a\_e@staff.sechenov.ru;  
ORCID: 0000-0002-8875-9032

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

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

Daria D. Vanina. ORCID: 0000-0003-1959-370X

Tatiana S. Vargina. ORCID: 0000-0003-3076-4231

Inessa D. Hutkina. ORCID: 0009-0001-8805-1982

Galiya I. Ashirova. ORCID: 0009-0009-7268-5655

## Hematologic indices as an available tool in the diagnosis of adverse course of COVID-19

Valery I. Podzolkov, Elena V. Volchkova, Anna E. Pokrovskaya<sup>✉</sup>, Daria D. Vanina, Tatiana S. Vargina, Inessa D. Hutkina, Galiya I. Ashirova

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

### Abstract

**Aim.** To study the prognostic significance of hematologic indices: neutrophils/lymphocytes (N/L), platelets/lymphocytes (P/L) and lymphocytes/C-reactive protein (L/CRP) in relation to the complicated course of new coronavirus infection (COVID-19), as well as their correlation with COVID-19 course severity indices and endothelial dysfunction marker sVCAM-1.

**Materials and methods.** 103 patients with new coronavirus infection (COVID-19) were included in the study. Based on the data of multispiral computed tomography (CT) of the chest organs, all patients were divided into 3 groups: CT group 1 – 30 patients, CT group 2 – 62 patients and CT group 3 – 11 patients.

**Results.** The values of N/L and P/L were significantly higher in patients of CT group 3 compared to patients of CT group 1 and CT group 2. L/CRP index, on the contrary, significantly decreased with increasing CT-degree of lung lesion. The concentration of endothelial dysfunction marker sVCAM-1 was significantly higher in patients of CT-3 and 2 groups compared to patients of CT-1 group – 272.7 [267.4; 342.6] ng/mL and 212.5 [90.3; 335.6] ng/mL vs 120.0 [75.3; 189.2] ng/mL. Significant correlations of the studied hematologic indices with clinical, laboratory and instrumental characteristics of COVID-19 severity were found. P/L and L/CRP indices were associated with sVCAM-1 concentration in blood ( $r=0.28$  and  $-0.33$  respectively;  $p<0.05$ ). The values of  $N/L>2.53$  and  $L/CRP\leq 0.043$  are predictors of the development of cytokine storm in the examined patients.

**Conclusion.** Hematologic indices N/L, P/L and L/CRP are correlated with clinical, laboratory and instrumental characteristics of COVID-19 severity, presence of endothelial dysfunction (P/L and L/CRP) and allow predicting the development of cytokine storm (N/L and L/CRP).

**Keywords:** COVID-19, cytokine storm, predictors, hematologic indices, neutrophils, lymphocytes, platelets, sVCAM-1

**For citation:** Podzolkov VI, Volchkova EV, Pokrovskaya AE, Vanina DD, Vargina TS, Hutkina ID, Ashirova GI. Hematologic indices as an available tool in the diagnosis of adverse course of COVID-19. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(11):1028–1034. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.202996

жести течения новой коронавирусной инфекции. В связи с этим изучение таких гематологических индексов, как соотношение абсолютного количества нейтрофилов к лимфоцитам (Н/Л), тромбоцитов к лимфоцитам (Т/Л) и лимфоцитов к уровню СРБ (Л/СРБ), может повысить информативность рутинных показателей клинического анализа крови.

В настоящее время появляется все больше доказательств существенной роли повреждения и дисфункции эндотелия в патогенезе тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2. Выявлению указанных изменений может способствовать измерение уровня молекулы адгезии сосудистых клеток sVCAM-1 в крови, которая отражает степень воспалительной дисфункции эндотелия, обеспечивая трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов в подлежащую ткань. sVCAM-1 практически не обнаруживается в физиологических условиях. Обсуждается возможность использования данной молекулы как предиктора осложненного течения COVID-19 [5]. Таким образом, изучение взаимосвязи гематологических индексов (Н/Л, Т/Л, Л/СРБ) с наличием эндотелиальной дисфункции как еще одного проявления новой коронавирусной инфекции представляет отдельный научный интерес.

**Цель исследования** – изучить прогностическую значимость гематологических индексов (Н/Л, Т/Л, Л/СРБ) в отношении осложненного течения новой коронавирусной инфекции, а также их взаимосвязь с показателями тяжести течения COVID-19 и маркером эндотелиальной дисфункции sVCAM-1.

### Материалы и методы

В исследование включены 103 пациента с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), госпитализированные в ковид-госпиталь Университетской клинической больницы №4 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) в 2021 и 2022 г. При проведении исследования соблюдены положения Хельсинкской декларации, получено одобрение локального этического комитета. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие.

**Критерии включения:** подтвержденный лабораторно – положительный тест полимеразной цепной реакции на РНК SARS-CoV-2 в образцах мазков из носо- и ротоглотки или инструментально – по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) диагноз новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

**Критерии невключения:** заболевания крови, иммунодефицит любого генеза, наличие других инфекционных заболеваний, помимо пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, наличие клинических проявлений ишемической болезни сердца, тромботические осложнения любой локализации, онкопатология, аутоиммунные заболевания, тяжелая патология печени, почек. Пациенты со степенью поражения легочной ткани КТ-4 также не включены в исследование, поскольку находились в отделении реанимации и интенсивной терапии, где обследование их в рамках научной работы затруднено.

Всем пациентам проводились стандартные лабораторные и инструментальные обследования в соответствии с актуальными на тот период методическими рекомендациями Минздрава России [6]. Для расчета гематологических индексов использованы абсолютные значения форменных элементов крови по данным гемограммы на момент поступления пациентов в стационар. Рассчитывались следующие гематологические индексы: Н/Л, Т/Л и Л/СРБ. Оценка дисфункции эндотелия проводилась путем измерения концентрации в плазме крови молекулы адгезии сосудистых клеток (sVCAM-1), также в первые сутки от момента госпитализации. Определение указанного маркера эндотелиальной дисфункции проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы Human VCAM-1 ELISA RayBioTech, Inc (США).

Степень тяжести коронавирусной инфекции оценивалась по объему поражения легочной ткани на основании данных МСКТ ОГК. Объем поражения легких <25% соответствовал легкой степени тяжести (КТ-1); 25–49,9% – средней (КТ-2); 50–74,9% – тяжелой степени коронавирусной

**Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика групп пациентов с разной КТ-степенью коронавирусной пневмонии**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of groups of patients with different CT grades of coronavirus pneumonia

Параметр	Все пациенты (n=103)	КТ-1 (n=30)	КТ-2 (n=62)	КТ-3 (n=11)
Возраст, лет	62,7±13,4	61±14,1	64,4±14,1	58±10,1
Мужчины, абс. (%)	50 (48,5)	11 (36,7)	32 (51,6)	7 (63,6)*
Женщины, абс. (%)	53 (51,5)	19 (63,3)	30 (48,4)	4 (36,4)*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,2 [26,1; 32,5]	27,8 [25,6; 31,2]	29,5 [26,1; 32,9]	30,1 [27,2; 37,5]
Ожирение, абс. (%)	53 (51,5)	13 (43,3)	32 (51,6)	8 (72,7)*
АГ, абс. (%)	74 (71,8)	19 (63,3)	45 (72,6)	10 (90,9)*
СД 2, абс. (%)	21 (20,4)	3 (10)	13 (20,9)	5 (45,5)*#
Курение, абс. (%)	14 (13,6)	5 (16,7)	8 (12,9)	1 (9,1)

\* $p < 0,05$  при сравнении с группой КТ-1, # $p < 0,05$  при сравнении с группой КТ-2.

пневмонии (КТ-3)<sup>1</sup>. Среди клинических и лабораторных показателей, используемых в оценке степени тяжести течения COVID-19, изучены насыщение гемоглобина кислородом (SpO<sub>2</sub>), уровень ферритина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), D-димера в плазме крови, развитие цитокинового шторма. Ввиду отсутствия в клинических рекомендациях по ведению больных с коронавирусной инфекцией стандартизованных критериев диагностики проводилась на основании критериев Reprogram [7] в период 5–7-х суток с момента поступления пациентов в стационар.

Анализ полученных результатов проводили с использованием статистических программ Statistica 12 и MedCalc. Тип распределения количественных переменных определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения числовые данные представлены в виде средней арифметической (M) и ее среднеквадратичного отклонения (σ). Медиана и интерквартильный размах (Me [Q25%–Q75%]) использовались в случае распределения, отличного от нормального. Статистическую значимость различий оценивали с помощью критерия Манна–Уитни для количественных переменных и критерия хи-квадрат для качественных. Корреляционный анализ проводили с помощью критерия Спирмена. С целью определения предикторов развития цитокинового шторма применяли метод многофакторной логистической регрессии с последующим построением ROC-кривых и расчетом площади под кривой (AUC). За уровень статистической значимости принималось  $p < 0,05$ .

## Результаты

В рамках исследования изучены данные 103 пациентов с COVID-19 (50 мужчин и 53 женщины), средний возраст которых составил 62,7±13,4 года. В зависимости от степени поражения легочной ткани по данным МСКТ ОГК всех пациентов разделили на 3 группы: группа КТ-1 – 30 человек, группа КТ-2 – 62 человека и группа КТ-3 – 11 человек. Клинико-демографическая характеристика пациентов полученных групп представлена в **табл. 1**.

Достоверных различий по возрасту в изучаемых группах не отмечено. При анализе гендерного состава обращает на себя внимание значительно большее число мужчин в группе КТ-3 по сравнению с КТ-1. Пациенты с тяжелым течением коронавирусной пневмонии отличались также большей коморбидностью: ожирение, артериальная гипер-

тензия (АГ) и сахарный диабет 2-го типа (СД 2) встречались в данной группе достоверно чаще, чем в группе КТ-1.

Клинические и лабораторно-инструментальные особенности течения COVID-19 в группах пациентов с разной КТ-степенью легочного повреждения представлены в **табл. 2**.

Среди лабораторных показателей, характеризующих тяжесть течения коронавирусной инфекции, отмечается закономерное увеличение уровня основных индикаторов воспаления (СРБ, ферритина, ЛДГ) и маркера тромбообразования D-димера по мере нарастания КТ-степени поражения легких.

При межгрупповом анализе гематологических индексов получено, что значение индекса Н/Л достоверно больше в группе пациентов со степенью коронавирусной пневмонии КТ-3 – 4,7 [3,4; 8,3], чем в группе КТ-1 – 2,13 [1,48; 4,12];  $p_{1,3} = 0,009$ . Аналогичным образом соотношение Т/Л оказалось более высоким у пациентов с тяжелым течением COVID-19 – 210,0 [140; 396] по сравнению с больными групп КТ-1 и КТ-2, в которых значения данного индекса составили 104,75 [78,3; 136,4] и 127,3 [99,2; 188,2] соответственно;  $p_{1,3} = 0,003$ ,  $p_{2,3} = 0,017$ . Индекс Л/СРБ, наоборот, достоверно уменьшался по мере нарастания КТ-степени тяжести коронавирусной пневмонии: 0,141 [0,047; 0,41] – в группе КТ-1, 0,033 [0,016; 0,06] – в группе КТ-2 и 0,015 [0,0059; 0,018] – в группе КТ-3 ( $p_{1,2} = 0,0001$ ,  $p_{1,3} = 0,0008$ ,  $p_{2,3} = 0,017$ ).

Оценивая наличие дисфункции эндотелия с помощью измерения концентрации sVCAM-1 в плазме крови, мы выявили достоверно более высокое содержание этого маркера у больных со степенью легочного поражения КТ-3 (272,7 [267,4; 342,6] нг/мл) и КТ-2 (212,5 [90,3; 335,6] нг/мл) по сравнению с пациентами группы КТ-1.

Взаимосвязь гематологических индексов с показателями, характеризующими тяжесть коронавирусной инфекции, и маркером эндотелиальной дисфункции sVCAM-1 изучена путем проведения корреляционного анализа в общей группе пациентов. Статистически достоверные полученные корреляции приведены в **табл. 3**.

Мы обнаружили достоверные связи изучаемых гематологических индексов как с клиническими (SpO<sub>2</sub> при поступлении) и лабораторными (СРБ, D-димер, ферритин, ЛДГ), так и инструментальными (объем поражения легких по данным МСКТ ОГК при поступлении) характеристиками тяжести коронавирусной инфекции. Кроме того, значения

<sup>1</sup>Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 08.04.2020 №373 (ред. от 30.04.2020).

**Таблица 2. Клиническая и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов групп с разной степенью поражения легких по данным МСКТ ОГК****Table 2. Clinical, laboratory and instrumental characteristics of patients in groups with different grades of lung damage according to chest MSCT**

Параметр	Все пациенты (n=103)	КТ-1 (n=30)	КТ-2 (n=62)	КТ-3 (n=11)
SpO <sub>2</sub> на воздухе	92 [90; 94]	94 [93,0; 96,0]	91,0 [90,0; 93,0]*	86,0 [76,0; 89,0]*#
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	5,7 [4,2; 7,4]	5,95 [4,3; 7,4]	5,5 [4,2; 6,8]	5,9 [4,3; 7,7]
Нейтрофилы, ×10 <sup>9</sup> /л	4,1 [2,7; 5,7]	4,25 [2,7; 5,2]	4,1 [2,7; 5,8]	5,0 [3,3; 6,4]
Лимфоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	1,3 [0,99; 1,7]	1,69 [1,1; 2,2]	1,25 [1; 1,7]*	0,7 [0,6; 0,9]*
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	168 [131; 213,3]	169 [137; 190]	162 [129; 216]	198 [163; 245]
Н/Л	3 [2; 4,33]	2,13 [1,48; 4,12]	3,05 [2; 4,3]	4,7 [3,4; 8,3]*
Т/Л	125,9 [97,2; 180]	104,75 [78,3; 136,4]	127,3 [99,2; 188,2]	210,0 [140; 396]*#
Л/СРБ	0,038 [0,016; 0,097]	0,141 [0,047; 0,41]	0,033 [0,016; 0,06]*	0,015 [0,0059; 0,018]*#
СРБ, мг/л	31,3 [14,9; 71,9]	14,43 [3,8; 20,2]	41,8 [23; 71,9]*	84 [45,5; 153,3]*#
D-димер, мкг/мл	0,61 [0,36; 1,03]	0,44 [0,32; 0,7]	0,65 [0,4; 1,09]*	1,27 [0,91; 1,89]*
Ферритин, нг/мл	459,5 [256; 754]	233 [155; 467]	562 [342; 876]*	1030 [374; 1266]*
ЛДГ, ед/л	282 [236; 326]	248 [207,4; 271]	293 [250; 349]*	564 [313; 569]*#
sVCAM-1, нг/мл	197,7 [90,3; 282,1]	120,0 [75,3; 189,2]	212,5 [90,3; 335,6]*	272,7 [267,4; 342,6]*
Поражение легочной ткани при поступлении, %	30 [20; 40]	15 [7; 20]	35 [30; 40]*	65 [55; 75]*#
Число пациентов с цитокиновым штормом согласно критериям REPROGRAM, абс. (%)	64 (62,1)	9 (30)	46 (74,2)*	9 (81,8)*

\*p&lt;0,05 при сравнении с группой КТ-1, \*p&lt;0,05 при сравнении с группой КТ-2.

индексов Т/Л и Л/СРБ коррелируют с маркером дисфункции эндотелия sVCAM-1, что показывает косвенную связь данных индексов со степенью SARS-CoV2-ассоциированного повреждения сосудов.

Учитывая полученные результаты, мы рассмотрели возможность использования гематологических индексов (Н/Л, Т/Л, Л/СРБ) в качестве предикторов возникновения цитокинового шторма, осложнившего течение COVID-19 у 62,1% пациентов, включенных в исследование. В однофакторной логистической регрессионной модели достоверная связь с развитием на 5–7-й день цитокинового шторма получена только для индексов Н/Л и Л/СРБ. Анализ, выполненный с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), сопутствующую патологию, подтвердил независимую предиктивную значимость данных индексов (табл. 4). Для включения в многофакторную регрессионную модель пороговые значения Н/Л и Л/СРБ рассчитаны с помощью построения ROC-кривых (рис. 1).

Значение индекса Н/Л>2,53 связано с возрастанием риска развития цитокинового шторма у больных с коронавирусной инфекцией до 9,82 раза независимо от возраста, пола, ИМТ, наличия АГ и СД 2 в анамнезе. Чувствительность данного показателя составляет 75,9%, специфичность – 75,8% (AUC=0,755).

Индекс Л/СРБ обладает высокой диагностической значимостью для прогнозирования риска развития цитокинового шторма у пациентов с COVID-19. При снижении данного показателя до значения менее 0,043 вероятность развития цитокинового шторма возрастает до 19,4 раза. Чувствительность и специфичность данного маркера составляют 77,6 и 84,8% соответственно (AUC=0,832).

**Таблица 3. Коэффициенты корреляции индексов Н/Л, Т/Л, Л/СРБ с показателями, характеризующими тяжесть течения пневмонии COVID-19\*****Table 3. Correlation coefficients of neutrophils/lymphocytes, platelets/lymphocytes, and lymphocytes/C-reactive protein indices with indicators of the severity of COVID-19 pneumonia\***

Показатель тяжести течения COVID-19	Н/Л	Т/Л	Л/СРБ
SpO <sub>2</sub> на воздухе	-0,37	-0,35	0,5
СРБ, мг/л	0,48	0,43	–
D-димер, мкг/мл	0,23	0,25	-0,39
Ферритин, нг/мл	0,27	0,25	-0,46
ЛДГ, ед/л	0,26	0,27	-0,49
Поражение легких по данным МСКТ ОГК при поступлении, %	0,39	0,39	-0,60
sVCAM-1, нг/мл	–	0,28	-0,33

\*p&lt;0,05 для всех представленных коэффициентов корреляции.

## Обсуждение

Своевременная оценка тяжести течения COVID-19 и ее прогноз важны с точки зрения грамотной маршрутизации пациентов и целенаправленного распределения ограниченных ресурсов здравоохранения. В то же время масштабы и скорость распространения данной инфекции диктуют необходимость поиска широкодоступных с экономической и

**Таблица 4. Результаты множественного регрессионного анализа взаимосвязи гематологических индексов с риском развития цитокинового шторма**

**Table 4. Results of multiple regression analysis of the relationship between hematological indices and the risk of cytokine storm**

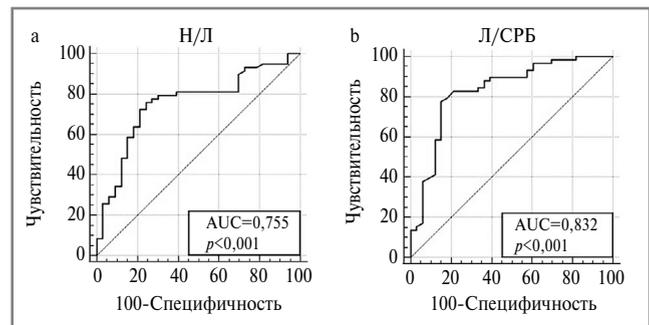
Показатель	Отношение шансов	95% ДИ	p
Пол	3,93	0,72–21,4	н/д
Возраст	1,02	0,92–1,1	н/д
ИМТ	1,04	0,89–1,21	н/д
АГ	0,1	0,0092–1,036	н/д
СД 2	1,93	0,35–10,4	н/д
Н/Л>2,53	9,82	3,62–26,6	<0,0001
Т/Л	0,98	0,96–1,001	н/д
Л/СРБ≤0,043	19,4	6,23–60,3	<0,0001

практической точки зрения маркеров-предикторов тяжелого COVID-19.

В исследовании изучена диагностическая ценность гематологических индексов Н/Л, Т/Л и Л/СРБ и показана их корреляция с клиническими и лабораторно-инструментальными показателями тяжести COVID-19. О схожих результатах сообщили Б.И. Кузник и соавт., характеризуя соотношение Н/Л как один из самых точных предикторов возможного летального исхода у больных с коронавирусной инфекцией [8]. Достоверная связь повышенных значений Н/Л с тяжестью коронавирусной инфекции [отношение шансов 2,50, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,04–3,06;  $p < 0,001$ ] представлена и в метаанализе X. Feng и соавт. [9].

С учетом высокой информативности СРБ как индикатора системного воспаления, и, несомненно, более чувствительного на ранних стадиях, чем изменения в гемограмме, диагностическая ценность отношения Л/СРБ также активно изучается в контексте COVID-19. W. Ullah и соавт. продемонстрировали возможность использования Л/СРБ как предиктора госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии и необходимости проведения искусственной вентиляции легких. По данным исследователей наличие исходно сниженного Л/СРБ увеличивало риск внутригоспитальной смертности пациентов с COVID-19 (отношение рисков 0,2, 95% ДИ 0,06–0,47;  $p = 0,001$ ) [10].

Диагностическая ценность гематологических индексов Н/Л и Л/СРБ в контексте тяжелого COVID-19 имеет патофизиологическое обоснование. В первую очередь данные показатели отражают степень лимфопении, свойственной инфекции SARS-CoV-2. Этому способствует как прямое цитотоксическое действие вируса, так и иммуноопосредованная гибель Т-клеток, истощение функционального пула лимфоцитов за счет экссудации их в воспаленную легочную ткань [11, 12]. Нейтрофилия, учитываемая индексом Н/Л, как еще одно характерное проявление иммунной дисфункции также часто встречается у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции. Локальное высвобождение медиаторов воспаления в ответ на инвазию SARS-CoV-2 способствует скоплению нейтрофилов, однако их действие, имеющее изначально защитный характер, лишь усиливает проявления гипервоспалительного синдрома, приводя к развитию цитокинового шторма [13].



**Рис. 1. ROC-кривые индекса Н/Л >2,53 (а) и индекса Л/СРБ ≤0,043 (б) для прогнозирования риска развития цитокинового шторма у больных с COVID-19.**

**Fig. 1. ROC curves of neutrophils/lymphocytes index >2.53 (a) and lymphocytes/C-reactive protein index ≤0.043 (b) to predict the risk of cytokine storm in patients with COVID-19.**

Принимая во внимание, что в большинстве представленных клинических исследований, аналогичных нашему, используются стандартные конечные точки – необходимость в искусственной вентиляции легких, госпитализация в ОРИТ и летальный исход, в данной работе показана предиктивная значимость гематологических индексов в отношении развития цитокинового шторма, что оставляет возможность для активных терапевтических вмешательств еще до развития фатальных осложнений.

Учитывая ключевую роль в патогенезе SARS-CoV-2-инфекции иммунотромботических осложнений [14], оценка количества тромбоцитов и соотношения Т/Л представляется актуальной. В небольшом китайском исследовании R. Qu и соавт. оцениваемый в начале госпитализации индекс Т/Л был почти в 3 раза выше у пациентов с развившимся впоследствии тяжелым течением COVID-19 по сравнению с больными, переносящими данную инфекцию в легкой или среднетяжелой форме [15]. S. Mousavi и соавт. доложили о сильной корреляции отношения Т/Л>233 со смертностью больных с COVID-19 [16].

Механизм повышения соотношения Т/Л в соответствии с тяжестью COVID-19 до сих пор окончательно не выяснен. Его увеличению однозначно способствует лимфопения. Изменение количества тромбоцитов может происходить по типу тромбоцитоза, что обусловлено важной иммуномодулирующей функцией тромбоцитов в ответ на выброс цитокинов и участием тем самым в реакциях воспаления. У этих больных, особенно на поздних стадиях COVID-19, нередко наблюдается тромбоцитопения. Развитие последней обусловлено как угнетением костного мозга на фоне вирусной инвазии и системного воспаления, так и аутоиммунным лизисом тромбоцитов [17]. Вероятно, большая выраженность лимфопении по сравнению с тромбоцитопенией и обуславливает повышение показателя Т/Л.

Большое значение в прогрессировании тромбоцитопении имеет коагулопатия потребления – массивное привлечение тромбоцитов к участкам эндотелиального повреждения в сосудах легких и образование микротромбов [14]. В связи с этим неслучайно кажется обнаруженная нами взаимосвязь индекса Т/Л с маркером эндотелиальной дисфункции sVCAM-1. Пропорциональное увеличение концентрации данной молекулы в крови соответственно нарастанию степени тяжести коронавирусной пневмонии согласуется с теорией о ключевой роли повреждения эндотелия в патогенезе COVID-19.

## Заключение

Гематологические индексы Н/Л, Т/Л и Л/СРБ – простой и доступный в клинической практике инструмент диагностики неблагоприятного течения COVID-19. Ценность их расчета определяется не только одномоментными связями с основными клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками тяжести COVID-19, но и возможностью прогнозирования развития цитокинового шторма у этих больных. Отдельного внимания заслуживает выявленная связь индексов Т/Л и Л/СРБ с маркером эндотелиальной дисфункции sVCAM-1, что создает перспективы их изучения в контексте различных сосудистых осложнений инфекции SARS-CoV-2. Требуется дальнейшие исследования для уточнения пороговых значений представленных гематологических индексов в отношении неблагоприятных событий при COVID-19. Тем не менее можно предполагать, что оценка их динамики у отдельно взятого пациента с высокой вероятностью позволит прогнозировать развитие тяжелого течения 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.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), протокол заседания №23-22 от 17 ноября 2022 г. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the principles of ethics.** The study was approved by the local Ethics Committee of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), minutes of the meeting No. 23-22 dated November 17, 2022. Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

**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  
ДИ – доверительный интервал  
ИМТ – индекс массы тела  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
Л/СРБ – лимфоциты/С-реактивный белок  
МСКТ ОГК – мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки

Н/Л – нейтрофилы/лимфоциты  
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа  
СРБ – С-реактивный белок  
Т/Л – тромбоциты/лимфоциты  
sVCAM-1 – молекула адгезии сосудистых клеток

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- WHO COVID-19 dashboard. Number of COVID-19 cases reported to WHO. Available at: <https://covid19.who.int/> Accessed: 06.10.2024.
- Лещенко И.В., Эсаулова Н.А., Глушкова Т.В., и др. Респираторные нарушения при постковидном синдроме. *Терапевтический архив*. 2023;95(3):203-9 [Leshchenko IV, Esaulova NA, Glushkova TV, et al. Respiratory disorders of post-COVID-19 syndrome. *Terapevticheskii arkhiv*. (Ter. Arkh.). 2023;95(3):203-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.03.202072
- Подзолков В.И., Тарзимова 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
- Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзимова 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., Покровская А.Е., Ванина Д.Д., и др. sVCAM-1 – как маркер эндотелиальной дисфункции, ассоциированной с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(2):134-42 [Podzolkov VI, Pokrovskaya AE, Vanina DD, et al. sVCAM-1 as a Marker of Endothelial Dysfunction associated with Severe Course of a Novel Coronavirus Infection (COVID-19). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(2):134-42 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-03-08
- Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 12 (12.09.2022). Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/BMP\\_COVID-19\\_V12.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/BMP_COVID-19_V12.pdf). Ссылка активна на 27.12.2023 [Profylaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/BMP\\_COVID-19\\_V12.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/BMP_COVID-19_V12.pdf). Accessed: 27.12.2023 (in Russian)].
- Bhaskar S, Sinha A, Banach M, et al. Cytokine Storm in COVID-19 – Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Ther-

- apeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol.* 2020;11:1648. DOI:10.3389/fimmu.2020.01648
8. Кузник Б.И., Смоляков Ю.Н., Хавинсон В.Х., и др. Нейтрофилы, лимфоциты и их соотношение как предикторы исходов у больных COVID-19. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2021;65(4):34-41 [Kuznik BI, Smolyakov YuN, Khavinson VH, et al. Neutrophils, lymphocytes and their ratio as predictors of outcome in patients with COVID-19. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya.* 2021;65(4):34-41 (in Russian)]. DOI:10.25557/0031-2991.2021.04.34-41
  9. Feng X, Li S, Sun Q, et al. Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2020;9(7):301. DOI:10.3389/fmed.2020.00301
  10. Ullah W, Basyal B, Tariq S, et al. Lymphocyte-to-C-Reactive Protein Ratio: A Novel Predictor of Adverse Outcomes in COVID-19. *J Clin Med Res.* 2020;12(7):415-22. DOI:10.14740/jocmr4227
  11. Palladino M. Complete blood count alterations in COVID-19 patients: A narrative review. *Biochem Med (Zagreb).* 2021;31(3):030501. DOI:10.11613/BM.2021.030501
  12. Станевич О.В., Бакин Е.А., Коршунова А.А., и др. Информативность основных клинико-лабораторных показателей для пациентов с тяжелой формой COVID-19. *Терапевтический архив.* 2022;94(11):1225-33 [Stanevich OV, Bakin EA, Korshunova AA, et al. Informativeness estimation for the main clinical and laboratory parameters in patients with severe COVID-19. *Terapevticheskii arkhiv.* (Ter. Arkh.). 2022;94(11):1225-33 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.11.201941
  13. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. HLH Across Speciality Collaboration, UK *Lancet.* 395(10229):1033-34. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
  14. Подзолков В.И., Волчкова Е.В., Тарзиманова А.И., и др. Предикторы тромбоемболических осложнений у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. *Терапевтический архив.* 2023;95(11):907-12 [Podzolkov VI, Volchkova EV, Tarzimanova AI, et al. Predictors of thromboembolic complications in patients with severe SARS-CoV-2 coronavirus infection. *Terapevticheskii arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023;95(11):907-12 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.11.202472
  15. Qu R, Ling Y, Zhang YH, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol.* 2020;92(9):1533-41. DOI:10.1002/jmv.25767
  16. Mousavi SA, Rad S, Rostami T, et al. Hematologic predictors of mortality in hospitalized patients with COVID-19: a comparative study. *Hematology.* 2020;25(1):383-8. DOI:10.1080/16078454.2020.1833435
  17. Sarkar S, Kannan S, Khanna P, et al. Role of platelet-to-lymphocyte count ratio (PLR), as a prognostic indicator in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2022;94(1):211-21. DOI:10.1002/jmv.27297

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.10.2024



OMNIDOCTOR.RU



# Оценка профилактической эффективности нуклеозидного аналога риамиловира в отношении ОРВИ у лиц из организованного коллектива

К.В. Козлов, О.В. Мальцев, К.В. Касьяненко<sup>✉</sup>, В.С. Сукачев, А.В. Саулевич, С.С. Карякин, А.Д. Дубровин, Р.Н. Смирнов

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

## Аннотация

**Цель.** Оценить эффективность противовирусного препарата прямого действия риамиловир (торговое наименование – «Триазавирин®») для профилактики острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), в том числе коронавирусной инфекции (COVID-19), у молодых лиц из организованных коллективов.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 386 лиц в возрасте 18–22 лет, которые разделены на 2 группы: группа 1 – 199 пациентов, которые получали риамиловир в суточной дозе 250 мг/сут (по 1 капсуле) на протяжении 15 дней, группа 2 – 187 человек, не принимавших профилактических препаратов. В течение 30 дней с момента включения в исследование отслеживали факт заболевания среди добровольцев. В случае развития заболевания оценивали длительность болезни, длительность и выраженность клинических проявлений каждого случая ОРВИ, частоту развития осложнений, динамику элиминации возбудителей по результатам мазков из носо- и ротоглотки, проведенных методом полимеразной цепной реакции.

**Результаты.** В период профилактического приема риамиловира в очаге эпидемической заболеваемости COVID-19 и других ОРВИ у добровольцев наблюдали статистически значимо меньшее число случаев заболевания ОРВИ некоронавирусной этиологии при полном отсутствии регистрации случаев COVID-19, что подтверждается отсутствием выявления РНК SARS-CoV-2 за период наблюдения в указанной группе. Наименьшая длительность симптомов зарегистрированных ОРВИ за период наблюдения отмечена в группе пациентов, принимавших профилактический препарат.

**Заключение.** Противовирусный препарат риамиловир (торговое наименование – «Триазавирин®») продемонстрировал статистически значимую профилактическую эффективность в период его приема в условиях организованного коллектива в очаге эпидемической заболеваемости COVID-19 и ОРВИ некоронавирусной этиологии. Применение риамиловира приводило к снижению частоты выявления патогенов вирусной этиологии у заболевших и более легкому течению острых респираторных заболеваний, вероятнее всего, за счет снижения вирусной нагрузки в организме лиц, находящихся в очаге эпидемической заболеваемости.

**Ключевые слова:** острые респираторные вирусные инфекции, острые респираторные заболевания, риамиловир, нуклеозидные аналоги, профилактика

**Для цитирования:** Козлов К.В., Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Сукачев В.С., Саулевич А.В., Карякин С.С., Дубровин А.Д., Смирнов Р.Н. Оценка профилактической эффективности нуклеозидного аналога риамиловира в отношении ОРВИ у лиц из организованного коллектива. Терапевтический архив. 2024;96(11):1035–1041. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.203024

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) остается ведущей причиной заболеваемости и временной утраты трудоспособности, поражает миллионы людей ежегодно во всем мире и оказывает, соответственно, значительную экономическую нагрузку на систему здравоохранения, включая затраты на медицинское обслуживание и связанные с заболеванием осложнения [1–4].

Химиопрепараты для профилактики и лечения острого респираторного вирусного заболевания (ОРВЗ) представляют собой важный объект научных исследований. Одним из наиболее исследованных классов противовирусных средств являются интерфероны, которые активируют не-

специфический иммунный ответ на вирусную инфекцию. Однако использование интерферонов может быть связано с выраженными побочными эффектами, такими как гриппоподобный синдром, депрессия и нейротоксичность, что ограничивает их длительное применение [5–7].

Ингибиторы нейраминидазы широко применяются для профилактики и лечения вируса гриппа, однако их эффективность в отношении профилактики других ОРВЗ не подтверждена. Некоторые из препаратов прямого противовирусного действия, применявшихся в контексте пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), продемонстрировали определенную активность против коронавирусов, однако их использование для профилактики ОРВЗ

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Касьяненко Кристина Валерьевна – канд. мед. наук, преподаватель каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний). E-mail: dr.snegur@gmail.com

Козлов Константин Вадимович – д-р мед. наук, проф., нач. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)

Мальцев Олег Вениаминович – канд. мед. наук, доц., зам. нач. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)

Сукачев Виталий Сергеевич – канд. мед. наук, ст. преподаватель каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)

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

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

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

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

## Effectiveness of riamilovir in preventing respiratory viral infection among young people from organized collectives

Konstantin V. Kozlov, Oleg V. Maltsev, Kristina V. Kasyanenko<sup>✉</sup>, Vitalii S. Sukachev, Andrei V. Saulevich, Sergey S. Karyakin, Alexey D. Dubrovin, Roman N. Smirnov

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

### Abstract

**Aim.** To evaluate the efficacy of the antiviral drug riamilovir (trade name – «Triazavirin®») for the prevention of SARS-CoV-2 infection (COVID-19) and other acute respiratory viral infections in young people from organized groups.

**Materials and methods.** The study involved 386 individuals aged 18–22 years: 199 received riamilovir at a daily dose of 250 mg for 15 days, while 187 did not receive prophylactic drugs. For 30 days, disease occurrence was monitored among volunteers. In case of illness, the duration, severity of clinical manifestations, complications, and pathogen elimination dynamics were assessed via PCR from nasopharyngeal and oropharyngeal swabs.

**Results.** During riamilovir administration, a statistically significant reduction in cases of acute respiratory viral infections of non-coronavirus etiology was observed, with no COVID-19 cases reported, confirmed by the absence of SARS-CoV-2 RNA in this group. The shortest duration of acute respiratory viral infections was noted in patients taking the prophylactic drug.

**Conclusion.** Riamilovir (trade name – «Triazavirin®») showed statistically significant prophylactic efficacy during its administration in an organized group. Its use decreased the frequency of detection of viral pathogens and resulted in milder acute respiratory disease, likely due to reduced viral load in individuals.

**Keywords:** acute respiratory viral infections, acute respiratory diseases, riamilovir, nucleoside analogues, prevention

**For citation:** Kozlov KV, Maltsev OV, Kasyanenko KV, Sukachev VS, Saulevich AV, Karyakin SS, Dubrovin AD, Smirnov RN. Effectiveness of riamilovir in preventing respiratory viral infection among young people from organized collectives. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(11):1035–1041. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.203024

также остается неисследованным [8–11]. Среди других групп препаратов, применяемых для профилактики ОРВЗ, можно выделить ингибиторы гемагглютинаина, которые способны влиять на клатрин-опосредованный эндоцитоз, подавляя возможность вирусов инфицировать восприимчивые клетки [12, 13].

Несмотря на приведенные достижения, проблема разработки эффективных противовирусных препаратов для профилактики ОРВЗ остается нерешенной. Высокая изменчивость вирусов, возможность повторного инфицирования, риск развития устойчивости вирусов к существующим препаратам показывают остроту и актуальность данной проблемы, требующей поиска новых терапевтических стратегий. При этом задача поиска противовирусных препаратов широкого спектра действия, способных предотвращать репликацию серии патогенов, вызывающих ОРВЗ, становится приоритетной [14–16].

**Цель исследования** – оценить эффективность препарата риамиловир, показавшего высокую противовирусную эффективность в отношении вирусов, наиболее часто вызывающих ОРВЗ у взрослых [17–20]. В отличие от других противовирусных препаратов прямого действия нуклеозидный аналог риамиловир обладает потенциальной способностью предотвращать инфицирование несколькими вирусами одновременно (путем вмешательства в процесс

репликации вирусной РНК или ДНК, подавляя размножение вирусов на раннем этапе инфицирования и, соответственно, ограничивая их распространение в организме), что делает его перспективным кандидатом для широкого применения в сезонные периоды вспышек ОРВЗ. В ходе исследования проведен сравнительный анализ эффективности препарата для профилактики ОРВЗ, а также оценена его безопасность.

### Материалы и методы

В исследование вошли 386 лиц мужского и женского пола из организованного коллектива в возрасте 18–22 лет.

Перед включением в исследование участниками подписано добровольное информированное согласие. Проведение исследования одобрено решением локального этического комитета ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» от 25 июня 2024 г., протокол №292. Всем лицам, вошедшим в исследование, в день 1 выданы дневник самонаблюдения, анкета участника, анкета, предназначенная для заполнения в случае развития признаков острого респираторного заболевания (ОРЗ). Указанные документы собраны исследователями по окончании исследования (день 30).

Добровольцы разделены на 2 группы. Рандомизацию осуществляли согласно таблице случайных чисел, сгенерированных до начала исследования.

### Информация об авторах / Information about the authors

**Саулевич Андрей Валерьевич** – канд. мед. наук, преподаватель каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)

**Andrei V. Saulevich.** ORCID: 0000-0001-6756-3105

**Карякин Сергей Сергеевич** – канд. мед. наук, преподаватель каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)

**Sergey S. Karyakin.** ORCID: 0000-0001-6851-3046

**Дубровин Алексей Денисович** – слушатель фак-та подготовки и усовершенствования гражданских медицинских (фармацевтических) специалистов

**Alexey D. Dubrovin.** ORCID: 0009-0008-7677-6581

**Смирнов Роман Николаевич** – зам. нач. лечебно-диагностического центра (клинического, многопрофильного, высоких технологий) по медицинской части

**Roman N. Smirnov.** ORCID: 0009-0002-6436-7904

Группу 1 составили 199 человек, которые получали с целью профилактики ОРВЗ препарат риамилловир в суточной дозе 250 мг перорально (1 капсула 1 раз в день) в течение 15 дней. В течение периода приема исследуемого препарата участники исследования из группы 1 ежедневно регистрировали отсутствие или появление возможных нежелательных явлений (НЯ), которые могли бы быть связаны с приемом препарата, в дневниках самонаблюдения.

В группу 2 вошли 187 человек, которые не получали профилактических препаратов. Лица из сравниваемых групп пребывали в одинаковых социально-бытовых условиях и имели единый распорядок дня.

Добровольцы включены в исследование и состояли под наблюдением в период с июля по август 2024 г.

С момента подписания информированного согласия и до завершения исследования (день 30) проводили отслеживание факта заболевания согласно данным о госпитализации пациента в стационар. При развитии явлений ОРЗ у участника исследования забран биоматериал для лабораторной идентификации возбудителя методом полимеразной цепной реакции, после чего пациента направляли на госпитализацию в клинику инфекционных болезней.

Оценку профилактической эффективности исследуемого препарата осуществляли путем подсчета частоты случаев ОРЗ в исследуемых группах в течение 30 дней с момента подписания информированного согласия. Дополнительно оценивали длительность течения каждого зарегистрированного случая ОРЗ, выраженность клинических проявлений каждого случая ОРЗ, частоту регистрации случаев осложненного течения заболевания за весь период наблюдения (30 дней).

Оценку безопасности исследуемого препарата проводили на основании частоты развития НЯ различной степени тяжести по данным субъективных жалоб в соответствии с текущей версией СТСАЕ, о которых пациенты сообщали посредством дневника самонаблюдения, который они сдавали по окончании исследования (день 30).

Значения возраста пациентов из исследуемых групп представлены в виде медианы (*Me*), 25 и 75% квартилей (*Q1*; *Q3*). Средние выборочные значения количественных признаков сравниваемых показателей представлены в виде среднего значения (*M*), в таблицах –  $M \pm SD$ , где *SD* – стандартное отклонение. Для статистической обработки полученных данных выбраны непараметрические методы статистического анализа. Для сравнения признаков, характеризующихся непрерывными случайными величинами, в независимых группах выбран *U*-критерий Манна–Уитни. Для сравнения категориальных переменных использовали 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

Сравниваемые группы по половозрастной структуре не отличались. Доля женщин составила 7,3% выборки (табл. 1).

В ходе исследования оценена частота развития случаев ОРВЗ в различные периоды наблюдения: в первые 15 сут от момента включения добровольца в исследование, что соответствовало периоду приема исследуемого препарата, в период с 16-го по 30-й дни наблюдения. Результаты анализа представлены в табл. 2.

Согласно данным табл. 2 ОРВЗ развивались у добровольцев на протяжении всего периода наблюдения в при-

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

Признак	Всего (n=386)	Группа 1 (n=199)	Группа 2 (n=187)	<i>p</i>
Возраст, лет	18 [17; 18]	18 [17; 18]	18 [17; 18]	1,0
Мужчины, абс. (%)	358 (92,7)	185 (93)	173 (92,5)	1,0
Женщины, абс. (%)	28 (7,3)	14 (7)	14 (7,5)	1,0

близительно равном соотношении (51,4% – в первой половине периода наблюдения, 48,6% – во второй). Следует отметить, что в группе пациентов, получавших риамилловир с профилактической целью, наименьшее число случаев заболевания (35,7%) приходится на первые 15 сут наблюдения в отличие от группы сравнения (71,8%), где наибольшее количество случаев заболевания зарегистрировали в первой половине периода наблюдения ( $p=0,003$ ). При этом разница в процентном соотношении между группами была более чем двукратной, что указывает на профилактическую эффективность риамилловира в отношении ОРВЗ в качестве прямого противовирусного препарата, проявляющаяся в период его приема.

Несмотря на то что количество случаев ОРВЗ в группе лиц, получавших профилактический препарат, было суммарно больше, чем в группе сравнения, необходимо отметить, что все случаи повторных заболеваний в группе получавших риамилловир приходились на период с 16-го по 30-й день наблюдения. В то же время в группе лиц, не получавших профилактических препаратов, все случаи повторных заболеваний приходились на период с 1-го по 15-й дни наблюдения (табл. 3).

В ходе исследования получены образцы биоматериала из носо- и ротоглотки в количестве 74 проб от участников исследований при развитии признаков ОРВЗ.

Результаты, полученные при оценке частоты встречаемости возбудителей ОРВЗ в первые сутки болезни в группах сравнения, представлены в табл. 4.

Возбудители ОРВЗ в случае возникновения заболевания идентифицированы в 47 пробах в первый день болезни. В исследованном материале обнаружили РНК риновируса (74,5% случаев), а также идентифицирована ДНК и РНК вирусов SARS-CoV-2 (8,5%), аденовирусов (10,6%), парагриппа (4,3%), респираторно-синцитиального вируса (2,1%).

Необходимо отметить, что в период профилактического приема риамилловира случаев выявления РНК инфекции, вызванной SARS-CoV-2, не выявлено. Долю вирусных патогенов другой этиологии на фоне профилактического приема лекарственного препарата также выявляли существенно реже (7,1%), чем в группе сравнения в аналогичный период времени (28,1%).

У всех лиц, перенесших ОРВЗ в периоде наблюдения, оценивали клиническую картину болезни.

По данным историй болезни установлено, что средняя продолжительность заболевания составила  $6,47 \pm 2,2$  дня. Наименьшая длительность заболевания зарегистрирована в группе пациентов, получавших в качестве профилактического препарат риамилловир ( $p < 0,05$ ). Длительность болезни пациентов из сравниваемых групп представлена в табл. 5.

Результаты анализа длительности основных клинических синдромов у пациентов из сравниваемых групп представлены в табл. 6.

**Таблица 2. Частота регистрации случаев ОРВЗ в отдельные периоды наблюдения, абс. (%)****Table 2. Incidence of ARVI in selected observation periods, n (%)**

ОРВЗ, всего случаев		Группа 1		Группа 2		$P_{1-2}$
≤15 сут	16–30 сут	≤15 сут	16–30 сут	≤15 сут	16–30 сут	
38 (51,4)	36 (48,6)	15 (35,7)	27 (64,3)	23 (71,8)	9 (28,2)	<b>0,003</b>

Примечание. Здесь и далее в табл. 3–7: всего (n=74), группа 1 (n=42), группа 2 (n=32).

**Таблица 3. Количество случаев ОРВЗ в сравниваемых группах за период наблюдения, абс. (%)****Table 3. Number of ARVI cases in the compared groups during the observation period, n (%)**

Количество случаев ОРВЗ	Группа 1		Группа 2		$P_{1-2}$	$P_{3-4}$
	≤15 сут <sub>1</sub>	16–30 сут <sub>3</sub>	≤15 сут <sub>2</sub>	16–30 сут <sub>4</sub>		
Однократные случаи	15 (35,7)	17 (40,5)	7 (21,9)	9 (28,1)	0,21	0,32
Двукратные случаи*	0 (0,0)	10 (23,8)	16 (50)	0 (0,0)	<b>&lt;0,05</b>	<b>0,004</b>

\*Один и тот же человек дважды перенес ОРВЗ за период наблюдения.

**Таблица 4. Частота выявления возбудителей ОРВЗ в сравниваемых группах, абс. (%)****Table 4. Frequency of ARVI pathogen detection in the compared groups, n (%)**

Возбудитель	Всего		Группа 1		Группа 2	
	заболели в 1–15-е сутки	заболели в 16–30-е сутки	заболели в 1–15-е сутки	заболели в 16–30-е сутки	заболели в 1–15-е сутки	заболели в 16–30-е сутки
РНК Iv – Influenza virus A (вирус гриппа А)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
РНК Iv – Influenza virus A/H1N1pdm2009 (вирус «свиной»)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
РНК Iv – Influenza virus B (вирус гриппа В)	0 (0)	0 (0)	0/42 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
РНК hRSv – Respiratory Syncytial virus (респираторно-синцитиальный вирус человека)	0 (0)	1 (0,26)	0/42 (0)	0 (0)	0 (0)	<b>1 (3,1)</b>
РНК hMpv – Metapneumovirus (метапневмовирус человека)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
РНК hCv – Coronavirus (коронавирус человека) HKU-1, OC 43	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
РНК hRv – Rhinovirus (риновирус человека)	9 (2,33)	26 (6,73)	<b>2 (4,8)</b>	<b>12 (28,6)</b>	<b>7 (21,9)</b>	<b>14 (43,8)</b>
ДНК hAdv – Adenovirus B, C, E (аденовирус человека групп В, С и Е)	0 (0)	5 (6,8)	0 (0)	<b>1 (2,4)</b>	0 (0)	<b>4 (12,5)</b>
ДНК hBv – Bocavirus (бокавирус человека)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
РНК hPiv – Parainfluenza virus (вирус парагриппа человека 1, 2, 3 и 4-го типов)	1 (1,4)	1 (1,4)	<b>1 (2,4)</b>	<b>1 (2,4)</b>	0 (0)	0 (0)
РНК SARS-CoV-2 (коронавирус человека)	2 (2,7)	2 (2,7)	0 (0)	<b>2 (4,8)</b>	<b>2 (6,3)</b>	0 (0)
Всего	12 (16,2)	35 (47,3)	3 (7,1)	16 (38,1)	9 (28,1)	19 (55,9)

Длительность общеинфекционных проявлений ОРВЗ у пациентов, принимавших для профилактики противовирусный препарат риамилон, была статистически значимо ниже, чем у пациентов из группы, где ПВТ не назначали ( $p=0,02$ ).

Лихорадка длилась статистически значимо меньше в группе пациентов, принимавших риамилон ( $p=0,004$ ). Фебрильную лихорадку в указанной группе не регистрировали.

Средние значения выраженности рассматриваемых симптомов ОРВЗ у пациентов из сравниваемых групп представлены в **табл. 7**.

Выраженность ринита, синдрома общей инфекционной интоксикации, а также температуры тела вечером была статистически значимо ниже в группе пациентов, получавших противовирусный препарат риамилон, чем у пациентов из группы сравнения ( $p<0,05$ ).

Кроме того, у части добровольцев, переносивших ОРВЗ, зарегистрированы осложнения (**табл. 8**).

Осложнения в виде острого катарального верхнечелюстного синусита развивались у 14,06% пациентов, острый тубоотит зарегистрирован у одного пациента. Статистически значимых различий в частоте встречаемости осложнений между сравниваемыми группами не

**Таблица 5. Длительность случаев заболевания в сравниваемых группах****Table 5. Duration of disease cases in the compared groups**

Признак	Всего	Группа 1	Группа 2	<i>p</i>
Длительность болезни, дни	6,47±2,2	5,71±1,18	6,84±2,42	<b>0,022</b>

**Таблица 6. Длительность клинических проявлений ОРВЗ в сравниваемых группах, сут****Table 6. Duration of ARVI clinical manifestations in the compared groups, day**

Признак	Всего	Группа 1	Группа 2	<i>p</i>
Ринит	4,26±2,13	3,82±1,85	4,83±2,31	0,07
Боль в горле	3,77±1,99	3,63±1,79	3,96±2,22	0,51
Кашель	4,08±1,19	4,05±1,92	4,12±2,52	0,91
СОИИ*	3,08±2,12	2,51±1,74	3,81±2,33	<b>0,02</b>
Головная боль	1,95±1,49	1,48±0,49	2,2±1,72	0,46
Лихорадка	2,13±1,42	1,61±1,02	2,63±1,57	<b>0,004</b>
Фебрильная лихорадка	0,27±0,62	0,00±0,00	1,33±0,62	<b>&lt;0,05</b>

\*Здесь и далее в табл. 7: общеинфекционные проявления заболевания (слабость, недомогание, утомляемость, ломота в мышцах и суставах) объединены в синдром общей инфекционной интоксикации (СОИИ).

**Таблица 7. Выраженность клинических проявлений ОРВЗ в сравниваемых группах за период наблюдения****Table 7. Severity of ARVI clinical manifestations in the compared groups during the observation period**

Признак	Всего	Группа 1	Группа 2	<i>p</i>
Ринит, баллов	1,31±0,51	1,23±0,42	1,39±0,56	<b>0,003</b>
Боль в горле, баллов	1,42±0,59	1,37±0,57	1,47±0,63	0,09
Кашель, баллов	1,33±0,7	1,25±0,44	1,37±0,84	0,21
СОИИ*, баллов	1,41±0,56	1,27±0,49	1,53±0,65	<b>0,0002</b>
Головная боль, баллов	1,3±0,51	1,36±0,51	1,25±0,51	0,059
Температура тела (утро), °С	36,95±0,62	36,88±0,59	36,99±0,59	0,62
Температура тела (вечер), °С	36,94±0,59	36,93±0,61	36,98±0,63	<b>0,048</b>

выявлено ( $p > 0,05$ ). В то же время необходимо отметить то, что несмотря на отсутствие статистической разницы в частоте развития острых верхнечелюстных синуситов частота развития данного осложнения на фоне приема риамилонвира была ниже (10,8%), чем в группе пациентов, не получавших профилактически противовирусный препарат (18,5%).

**Таблица 8. Осложнения, зарегистрированные у добровольцев, переносивших ОРВЗ в период наблюдения, абс. (%)****Table 8. Complications reported in volunteers with ARVI during the observation period, *n* (%)**

Осложнение	Всего	Группа 1	Группа 2	<i>p</i>
Острый катаральный верхнечелюстной синусит	9/64 (14,06)	4/37 (10,81)	5/27 (18,52)	0,12
Острый тубоотит	1/64 (1,56)	1/37 (2,7)	0/27 (0,0)	0,46

Ня за период профилактического приема риамилонвира, а также в последующие 15 дней наблюдения за добровольцами не выявлено, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата.

### Обсуждение

Результаты, полученные нами в наблюдательном исследовании, свидетельствуют о наличии профилактического потенциала нуклеозидного аналога риамилонвира при применении в очаге эпидемической заболеваемости COVID-19 и ОРВИ различной этиологии. Важно отметить, что данный профилактический эффект (статистически значимое меньшее число случаев заболевания ОРВИ некоронавирусной этиологии при полном отсутствии регистрации случаев COVID-19) сохранялся только в период приема препарата, что объясняется именно механизмом прямого противовирусного действия (без накопительного или влияющего на иммунитет действия). Кроме того, среди зафиксированных случаев ОРВЗ при дальнейшем наблюдении наименьшая длительность заболевания отмечена именно у добровольцев, получавших профилактический препарат. Мы связываем это с вероятным снижением вирусной нагрузки в результате вирусоподавления на фоне профилактического приема противовирусного препарата и, как следствие, более легким течением заболевания у добровольцев в виде статистически значимого уменьшения длительности и выраженности общеинфекционных проявлений и катарального синдрома. Это находит подтверждение и в существенно меньшем числе случаев выявления генетического материала вирусных патогенов некоронавирусной этиологии и отсутствия случаев выявления РНК инфекции, вызванной SARS-CoV-2, на фоне приема препарата. При этом наше исследование имеет некоторые ограничения, в частности необходимо: увеличить исследуемую популяцию и уравновесить ее по половым признакам для получения более убедительных результатов при сравнении частоты встречаемости возбудителей ОРВЗ; рассмотреть возможность проведения исследований с более длительным профилактическим приемом препарата, а также с двухкратным увеличением суточной дозы, что гипотетически должно привести к более выраженному профилактическому эффекту с учетом фармакокинетических особенностей препарата; провести молекулярно-генетические исследования с целью не только выявления патогенов, но и определения степени вирусной нагрузки; рассчитать возможные риски и определить возможность проведения исследования по профилактике ОРВЗ в других группах риска, в частности у пожилых лиц, а также у пациентов с коморбидными состояниями.

## Заключение

Противовирусный препарат риамилловир продемонстрировал профилактический эффект при его применении в условиях организованного коллектива, находящегося в очаге эпидемической заболеваемости COVID-19 и ОРВИ некоронавирусной этиологии. Использование препарата риамилловир способствовало снижению частоты обнаружения вирусных патогенов у заболевших, а также более легкому течению ОРВИ, вероятно, благодаря уменьшению вирусной нагрузки у людей, находящихся в эпидемическом очаге.

**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 con-

ception 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 №292 от 25 июня 2024 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the principles of ethics.** The study protocol was approved by the local ethics committee of Kirov Military Medical Academy (protocol №292 dated from 25.06.2024). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

**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

НЯ – нежелательное явление

ОРВЗ – острое респираторное вирусное заболевание

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОРЗ – острое респираторное заболевание

COVID-19 – новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Yuan G, Wang H, Zhao Y, et al. Early identification and severity prediction of acute respiratory infection (ESAR): a study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):632. DOI:10.1186/s12879-022-07552-7
- Ilyicheva TN, Netesov SV, Gureyev VN. COVID-19, Influenza, and Other Acute Respiratory Viral Infections: Etiology, Immunopathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Part I. COVID-19 and Influenza. *Mol Gen Microbiol Virol.* 2022;37(1):1-9. DOI:10.3103/S0891416822010025
- Cilloniz C, Luna CM, Hurtado JC, et al. Respiratory viruses: their importance and lessons learned from COVID-19. *Eur Respir Rev.* 2022;31(166). DOI:10.1183/16000617.0051-2022
- Nazareth J, Fahad M, Pareek M, et al. East Midlands Respiratory Virus Research Group. Mitigating the return of acute respiratory virus infections. *BMJ.* 2023;380:352. DOI:10.1136/bmj.p352
- Ryoo S, Koh DH, Yu SY, et al. Clinical efficacy and safety of interferon (Type I and Type III) therapy in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2023;18(3):e0272826. DOI:10.1371/journal.pone.0272826
- Wittling MC, Cahalan SR, Levenson EA, Rabin RL. Shared and Unique Features of Human Interferon-Beta and Interferon-Alpha Subtypes. *Front Immunol.* 2020;11:605673. DOI:10.3389/fimmu.2020.605673
- Mesic A, Jackson EK, Lalika M, et al. Interferon-based agents for current and future viral respiratory infections: A scoping literature review of human studies. *PLOS Glob Public Health.* 2022;2(4):e0000231. DOI:10.1371/journal.pgph.0000231
- Mawatari M, Saito R, Hibino A, et al. Effectiveness of four types of neuraminidase inhibitors approved in Japan for the treatment of influenza. *PLoS One.* 2019;14(11):e0224683. DOI:10.1371/journal.pone.0224683
- Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2003;326(7401):1235. DOI:10.1136/bmj.326.7401.1235
- Laborda P, Wang SY, Voglmeir J. Influenza Neuraminidase Inhibitors: Synthetic Approaches, Derivatives and Biological Activity. *Molecules.* 2016;21(11). DOI:10.3390/molecules21111513
- Wang Y, Fan G, Salam A, et al. Comparative Effectiveness of Combined Favipiravir and Oseltamivir Therapy Versus Oseltamivir Monotherapy in Critically Ill Patients With Influenza Virus Infection. *J Infect Dis.* 2020;221(10):1688-68. DOI:10.1093/infdis/jiz656
- Li YY, Liang GD, Chen ZX, et al. A small molecule compound targeting hemagglutinin inhibits influenza A virus and exhibits broad-spectrum antiviral activity. *Acta Pharmacol Sin.* 2024;45(11):2380-33. DOI:10.1038/s41401-024-01331-7
- Sriwilajaroen N, Suzuki Y. Hemagglutinin Inhibitors are Potential Future Anti-Influenza Drugs for Mono- and Combination Therapies. *Methods Mol Biol.* 2020;2132:547-65. DOI:10.1007/978-1-0716-0430-4\_48
- Czuppon P, Débarre F, Gonçalves A, et al. Success of prophylactic antiviral therapy for SARS-CoV-2: Predicted critical efficacies and impact of different drug-specific mechanisms of action. *PLoS Comput Biol.* 2021;17(3):e1008752. DOI:10.1371/journal.pcbi.1008752
- Domachowske JB, Anderson EJ, Goldstein M. The Future of Respiratory Syncytial Virus Disease Prevention and Treatment. *Infect Dis Ther.* 2021;10(Suppl. 1):47-60. DOI:10.1007/s40121-020-00383-6
- Жданов К.В., Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Козлов К.В., и др. Оценка клинической эффективности и безопасности применения риамилловира у лиц с острыми респираторными вирусными инфекциями при различных режимах дозирования препарата. *Терапевтический архив.* 2023;95(11):930-6 [Zhdanov KV, Maltsev OV, Kasyanenko KV, Kozlov KV, et al. 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):930-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.11.202471

17. Касьяненко К.В., Львов Н.И., Мальцев О.В., Жданов К.В. Нуклеозидные аналоги в терапии гриппа: история и опыт. *Журнал инфектологии*. 2019;11(3):20-6 [Kasianenko KV, Lvov NI, Maltsev OV, Zhdanov KV. Nucleoside analogues for the treatment of influenza: history and experience. *Journal Infectology*. 2019;11(3):20-6 (in Russian)]. DOI:10.22625/2072-6732-2019-11-3-20-26
18. Жданов К.В., Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Козлов К.В., и др. Новые подходы к этиотропной терапии пациентов с ОРВИ препаратом риамиловир. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2023;68(9-10):63-71 [Zhdanov KV, Maltsev OV, Kasyanenko KV, et al. New Approaches to Etiotropic Therapy of ARVI Patients with Riamilovir. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023;68(9-10):63-71 (in Russian)]. DOI:10.37489/0235-2990-2023-68-9-10-63-71
19. Сабитов А.У., Лиознов Д.А., Жданов К.В., и др. Результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата риамиловир для профилактики COVID-19. *Терапевтический архив*. 2024;96(3):280-5 [Sabitov AU, Lioznov DA, Zhdanov KV, et al. Results of a randomized double-blind multicenter clinical trial of the efficacy and safety of the drug riamilovir for the prevention of COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):280-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.03.202652
20. Козлов К.В., Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Сукачев В.С., и др. Сравнительная оценка клинической эффективности применения противовирусных препаратов прямого действия у амбулаторных пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями. *Терапевтический архив*. 2024;96(8):797-803 [Kozlov KV, Maltsev OV, Kasyanenko KV, Sukachev VS, et al. Comparative assessment of the clinical effectiveness of direct-acting antiviral drugs in outpatient patients with acute respiratory viral infections. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(8):797-803 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.08.202911

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.10.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Прогнозирование течения антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridioides difficile*, на основе клинико-лабораторных характеристик заболевания

К.Д. Ермоленко<sup>1,2</sup>, Т.В. Потапова<sup>3,4</sup>, К.В. Силав<sup>1,4</sup>, К.В. Жданов<sup>1,2</sup>, Д.А. Лиознов<sup>3,5</sup>, Д.А. Гусев<sup>4,6</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup>СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>6</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Наиболее тяжелыми осложнениями применения антибиотиков являются клостридиальная инфекция (КДИ) и псевдомембранозный колит (ПМК). Существует необходимость дальнейшего исследования данных состояний и выявления их пусковых факторов.

**Цель.** Выявить факторы риска тяжелых форм антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridioides difficile*.

**Материалы и методы.** Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 440 пациентов с КДИ, которые проходили лечение в СПб ГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина». КДИ подтверждали выявлением токсинов А и В *C. difficile* в кале методами иммуноферментного анализа и иммунохроматографии. В качестве стартового препарата использовали метронидазол (2 г/сут, у пациентов без коморбидной патологии) и ванкомицин (0,5–2 г/сут) длительностью до 14 дней. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica for Windows, v.10 (StatSoft, США).

**Результаты.** КДИ подтверждена методом иммуноферментного анализа у 202 (45,91%) пациентов, методом иммунохроматографии – у 149 (33,86%), эндоскопически – у 203 (46,14%). КДИ наиболее часто регистрировали в 2 возрастных группах пациентов: 18–30 лет – у 137 (31,14%), старше 60 лет – у 205 (46,59%). КДИ характеризовалась сочетанием колитического и интоксикационного синдромов. У 43 (9,77%) пациентов заболевание привело к летальному исходу. Диагноз ПМК установлен у 61 (13,86%) человека. Риски развития ПМК при назначении антибактериальных препаратов убывали в ряду: фторхинолоны, цефалоспорины, макролиды, пенициллины, нитрофураны и Левомецетин. Пробиотические препараты снижали риск развития ПМК (относительный риск 0,5 [0,3; 0,7];  $p=0,002$ ).

**Заключение.** ПМК характеризовался сочетанием диареи, интоксикации и абдоминальных болей. Формированию ПМК предшествовали курсы антибактериальных препаратов групп фторхинолонов и цефалоспоринов, проведение эрадикационной терапии при helicobacterной инфекции, применение высоких доз глюкокортикостероидов, а также кишечная суперинфекция у пациентов с предшествующими эпизодами КДИ.

**Ключевые слова:** псевдомембранозный колит, антибиотики, клостридиальная инфекция, пробиотики, антибиотикоассоциированная диарея

**Для цитирования:** Ермоленко К.Д., Потапова Т.В., Силав К.В., Жданов К.В., Лиознов Д.А., Гусев Д.А. Прогнозирование течения антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridioides difficile*, на основе клинико-лабораторных характеристик заболевания. Терапевтический архив. 2024;96(11):1042–1048. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.203040

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Антибактериальные препараты (АБП) являются группой лекарственных средств, которые наиболее часто назначают врачи различных специальностей как в нашей стране, так и во всем мире. Пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, привела к дальнейшему увеличению частоты применения антибиотиков (АБ) [1]. Одним из наиболее тяжелых осложнений применения АБ является формирование антибиотикоассоциированной диареи (ААД) [2, 3]. В настоящее время к ААД относят состояния, при которых регистрировалось 3 и более эпизода жидкого стула в течение 2 и более дней, развившиеся на фоне начала антибактериальной терапии (АБТ) или в течение 4 нед после ее отмены [4].

В зависимости от класса АБП и наличия предрасполагающих факторов частота развития ААД составляет 2–39% [5–7]. В основе ААД лежат нарушение состава кишечной микрофлоры, угнетение симбиотических микроорганизмов и рост патогенной флоры, в частности *Clostridioides difficile* [8–10]. Возбудителями ААД могут быть и условно-патогенные микроорганизмы – *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella oxytoca*, грибы рода *Candida* [11], однако именно проявления клостридиальной инфекции (КДИ) приводят к наиболее тяжелым последствиям и имеют наиболее неблагоприятный прогноз.

Спектр клинических проявлений КДИ может варьировать от легких форм в виде водянистой диареи, не сопровождающейся интоксикационным синдромом и системными

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Ермоленко Константин Дмитриевич** – д-р мед. наук, зав. Научно-исследовательским отд. кишечных инфекций ФГБУ ДНКЦИБ, доц. каф. инфекционных болезней Медицинского института ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: ermolenko.kd@yandex.ru

**Потапова Татьяна Владимировна** – канд. мед. наук, ассистент каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, зав. отд-нием СПб ГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина»

**Силав Ксения Викторовна** – аспирант Научно-исследовательского отд. кишечных инфекций ФГБУ ДНКЦИБ, врач СПб ГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина»

✉ **Konstantin D. Ermolenko.** E-mail: ermolenko.kd@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1730-8576

**Tatiana V. Potapova.** ORCID: 0009-0008-8604-9345

**Kseniia V. Silav.** ORCID: 0009-0008-0264-9504

## Prediction of the course of antibiotic-associated diarrhea caused by *Clostridioides difficile* based on clinical and laboratory characteristics of the disease

Konstantin D. Ermolenko<sup>1,2</sup>, Tatiana V. Potapova<sup>3,4</sup>, Kseniia V. Silav<sup>1,4</sup>, Konstantin V. Zhdanov<sup>1,2</sup>, Dmitry A. Lioznov<sup>3,5</sup>, Denis A. Gusev<sup>4,6</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup>Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup>Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia;

<sup>6</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

### Abstract

**Background.** The most severe complications of antibiotic use are clostridial infection (CDI) and pseudomembranous colitis (PMC). There is a need for further study of these conditions and identification of their triggers.

**Aim.** To identify risk factors for severe forms of antibiotic-associated diarrhea caused by *Clostridioides difficile*.

**Materials and methods.** A clinical and laboratory examination of 440 patients with CDI who were treated at Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital was conducted. CDI was confirmed by detection of toxins A and B of *C. difficile* in feces using enzyme-linked immunosorbent assay and immunochromatography. Metronidazole (2 g/day, in patients without comorbid pathology) and vancomycin (0.5–2 g/day) were used as a starting drug for up to 14 days. Statistical processing of the obtained data was performed using the Statistica for Windows, v.10 (StatSoft, USA) program.

**Results.** CDI was confirmed by enzyme-linked immunosorbent assay in 202 (45.91%) patients, immunochromatography – in 149 (33.86%), endoscopically – in 203 (46.14%). CDI was most frequently recorded in 2 age groups of patients: 18–30 years old – in 137 (31.14%); over 60 years old – in 205 (46.59%). CDI was characterized by a combination of colitic and intoxication syndromes. In 43 (9.77%) patients the disease resulted in death. The diagnosis of PMC was established in 61 (13.86%) people. The risks of developing PMC when prescribing antibacterial drugs decreased in the following order: fluoroquinolones, cephalosporins, macrolides, penicillins, nitrofurans and chloramphenicol. Probiotic drugs reduced the risk of developing PMC (relative risk 0.5 [0.3; 0.7];  $p=0.002$ ).

**Conclusion.** PMC was characterized by a combination of diarrhea, intoxication and abdominal pain. The formation of PMC was preceded by courses of antibacterial drugs of the fluoroquinolone and cephalosporin groups, eradication therapy for *Helicobacter* infection, the use of high doses of glucocorticosteroids, as well as intestinal superinfection in patients with previous episodes of CDI.

**Keywords:** pseudomembranous colitis, antibiotics, clostridial infection, probiotics, antibiotic-associated diarrhea

**For citation:** Ermolenko KD, Potapova TV, Silav KV, Zhdanov KV, Lioznov DA, Gusev DA. Prediction of the course of antibiotic-associated diarrhea caused by *Clostridioides difficile* based on clinical and laboratory characteristics of the disease. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(11):1042–1048. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.203040

проявлениями, до тяжелого течения, вариантом которого служит псевдомембранозный колит (ПМК) [12, 13]. Отчетливой тенденцией последнего десятилетия является рост числа тяжелых форм КДИ, а также осложнений на фоне ее течения (кишечной непроходимости, перфорации, фульминантного колита, токсического мегаколона). Объяснением подобному феномену служит сочетание факторов, таких как сохраняющееся широчайшее применение АБП, рост числа коморбидных заболеваний у пациентов, общее старение населения, а также появление новых вирулентных штаммов *C. difficile* [5, 14–16].

В настоящее время существует необходимость дальнейшего исследования особенностей клинического течения КДИ, анализа параметров преморбидного фона и возможных пусковых факторов, а также оптимальных терапевтических подходов при данном заболевании.

**Цель исследования** – выявить факторы риска тяжелых форм ААД, вызванной *C. difficile*.

### Материалы и методы

В исследование методом случайной выборки включены 440 пациентов с КДИ в возрасте 18–96 лет (средний возраст –  $37,3 \pm 7,6$  года), проходивших лечение в 2016–2023 гг. в СПб ГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина», из них 126 (28,63%) – мужчины, 314 (71,17%) – женщины. Исследование проводили при добровольном информированном согласии пациентов.

Пациентов включали в исследование в 2 этапа.

На I этапе устанавливали диагноз ААД на основании характерных клинических и анамнестических данных: 3 и более эпизода жидкого стула в течение 2 и более дней, которые развились на фоне начала АБТ или до 4 нед после ее отмены [17].

На II этапе у пациентов с ААД подтверждали наличие КДИ. Для идентификации *C. difficile* определяли в кале токсины А и В методом иммуноферментного анализа (ИФА) и иммунохроматографии (ИХГ). Диагноз КДИ также уста-

### Информация об авторах / Information about the authors

**Жданов Константин Валерьевич** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ ДНКШИБ, зав. каф. инфекционных болезней Медицинского института ФГБОУ ВО СПбГУ

**Лioznov Дмитрий Анатольевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», дир. ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева»

**Гусев Денис Александрович** – д-р мед. наук, проф., глав. врач СПб ГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина», зав. каф. инфекционных болезней ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

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

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

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

навливали в отсутствие лабораторного подтверждения на основании выявления характерных изменений при эндоскопическом исследовании сигмовидной кишки в соответствии с критериями J. Bartlett (2002 г.) [17].

Инструментальное эндоскопическое исследование толстой кишки (ТК) проводили у 203 человек с тяжелыми формами ААД [18]: у всех пациентов выполнена ректороманоскопия, у 48 (23,65%) дополнительно проведена фиброколоноскопия.

Дополнительно проводили исследования кала культуральным методом (посевом кала на патогенную флору: дизгруппу и тифопаратифозную группу) и методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией для выявления нуклеиновых кислот других патогенных кишечных микроорганизмов родов *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., аденовирусов группы F, ротавирусов группы А, норовирусов 2-го генотипа и астровирусов (АмплиСенс® ОКИ скрин-FL). При положительном результате данных исследований пациентов в исследование не включали.

У всех пациентов ежедневно оценивали клинические параметры. Клиническое наблюдение за больными осуществляли ежедневно. Оценивали тяжесть симптомов острой кишечной инфекции, диареи, рвоты, болей в животе, метеоризма, общих симптомов интоксикации (снижения активности, отсутствия аппетита, нарушений сна), выраженности лихорадки, наличия катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей и признаков эксикоза (снижения тургора, эластичности кожных покровов, появления сухости слизистых оболочек, наличия жажды и олигоурии). Всем больным проводили стандартное лабораторное обследование в динамике наблюдения, включающее оценку показателей гемограммы, общего анализа мочи, копрограммы, биохимического анализа крови.

Тяжесть течения КДИ и выбор терапии оценивали в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями и требованиями медицинских стандартов [11, 19]. Все пациенты в условиях стационара получали комплексную терапию, включающую диетотерапию, регидратацию (инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами и оральной регидратацией), применение АБП, пробиотиков, пребиотиков и ферментных препаратов. Особое внимание уделяли нутритивной поддержке пациентов с КДИ. В качестве этиотропных препаратов применяли метронидазол и ванкомицин. При наличии коморбидной патологии и при необходимости продолжения системной АБТ в связи с другими заболеваниями применяли ванкомицин в дозе 0,5–2 г/сут (в зависимости от тяжести КДИ) длительно до 14 дней. У пациентов без коморбидной патологии в качестве стартового препарата использовали метронидазол в дозировке 2 г/сут длительно до 14 дней. При неэффективности данной терапии в течение 3 сут осуществляли замену препарата на ванкомицин в дозе 2 г/сут длительно до 14 дней. У пациентов с рецидивом КДИ, в частности у 42 (9,54%) человек, в качестве стартового препарата использовали ванкомицин.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica for Windows, v.10 (StatSoft, США). Количественные показатели оценивали по соответствию нормальному распределению с использованием критериев Шапиро–Уилка (при числе исследуемых <50) и Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых >50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, объединяли в вариационные ряды, в которых рассчитывали средние арифметические

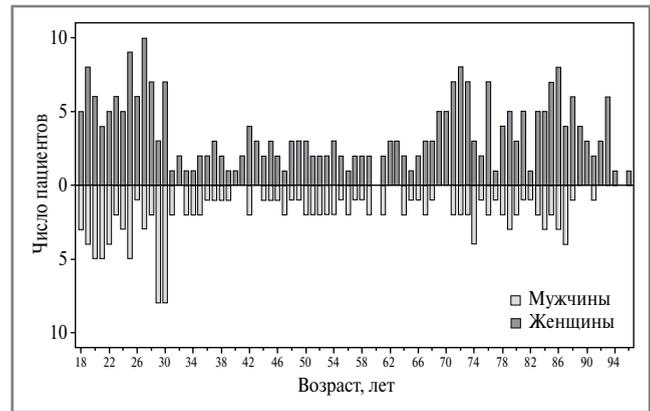


Рис. 1. Распределение пациентов с КДИ по полу и возрасту ( $n=440$ ).

Fig. 1. Distribution of patients with clostridial infection by gender and age ( $n=440$ ).

величины ( $M$ ) и стандартные отклонения ( $SD$ ). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи значений медианы, нижнего и верхнего квартилей  $Me$  [ $Q1$ ;  $Q3$ ]. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных использовали  $t$ -критерий Стьюдента, а при сравнении независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных –  $U$ -критерий Манна–Уитни.

## Результаты

Токсины клостридий методом ИФА выявлены у 202 (45,91%) пациентов, методом ИГХ – у 149 (33,86%) больных. Следует отметить, что только у 44 (10,0%) человек положительный результат получен при анализе обоими методами. У 203 (46,14%) пациентов диагноз КДИ также подтвержден эндоскопически, причем у 133 (30,23%) человек характерные эндоскопические признаки КДИ обнаружены на фоне отрицательных результатов ИГХ и ИФА. В исследуемой группе выявлены 2 наиболее представленные возрастные группы пациентов (рис. 1): молодые люди (в возрасте 18–30 лет) – 137 (31,14%) человек; лица пожилого возраста (в возрасте старше 60 лет) – 205 (46,59%).

АБП назначали в связи с соматическими (пневмония, пиелонефрит, цистит, патология ЛОР-органов), хирургическими (абсцесс, остеомиелит) и инфекционными (респираторные, кишечные инфекции, болезнь Лайма) заболеваниями. В течение 7 и более дней препарат применяли 282 (64,09%) пациента.

У большинства пациентов начало КДИ носило подострый характер. Симптомы заболевания появлялись в среднем через  $11,3 \pm 4,6$  сут после завершения курса приема АБП. Еще через 8–14 сут ( $10,2 \pm 5,7$  сут) больного направляли в стационар, как правило, на фоне неэффективности симптоматической и патогенетической терапии. Тяжесть состояния в большинстве случаев была обусловлена выраженностью интоксикационного синдрома и дегидратации, а также декомпенсацией фоновой соматической патологии.

В ряде случаев появление первых симптомов КДИ вводило в заблуждение врачей, создавая впечатление негладкого течения основного заболевания, что в свою очередь приводило к ошибочному увеличению дозы глюкокортикостероидов (ГКС) или добавлению к терапии АБ, не обладающих антиклостридиальной активностью.

Диарея характеризовалась многократным (6–10 раз в сутки; среднее значение –  $8,7 \pm 3,3$ ) жидким стулом с примесью слизи у 285 (64,77%) человек, крови – у 138 (31,36%). В копрограмме большинства пациентов выявлены воспалительные изменения, грубые нарушения переваривания пищи. Длительность диареи составила  $8,5 \pm 1,8$  сут, при этом в группе пациентов пожилого возраста она была достоверно больше по сравнению с другими больными ( $11,4 \pm 3,1$  и  $8,3 \pm 1,7$  сут соответственно;  $p=0,06$ ).

У 430 (97,73%) пациентов при КДИ отмечено сочетание диарейного синдрома (жидкого стула с примесью слизи) с повышением температуры (высокой или пиретической лихорадкой). Следует отметить, что высокую или пиретическую лихорадку чаще регистрировали у молодых людей по сравнению с более возрастными группами пациентов ( $p=0,03$ ). Характерно, что у пациентов с КДИ отсутствовали абдоминальные боли. Данный симптом имел место только у 48 (10,91%) человек и являлся предиктором формирования осложненного течения КДИ в виде токсического мегаколона или кишечной непроходимости.

Показатели гемограммы у пациентов при поступлении в стационар характеризовались значительным разнообразием. В большинстве случаев отмечено повышение общего уровня лейкоцитов (среднее значение –  $14,3 \pm 2,9 \times 10^9$  клеток/л), более чем у 1/2 пациентов выявлены нейтрофилез, палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы, повышение скорости оседания эритроцитов. У 142 (32,27%) человек, преимущественно пожилого возраста, не регистрировали повышение общего уровня лейкоцитов.

Обращало на себя внимание частое выявление у пациентов гипопротемии в сыворотке крови (средний уровень общего белка –  $55,2 \pm 8,8$  г/л) при поступлении в стационар.

Отсутствие клинико-лабораторной положительной динамики при терапии метронидазолом в течение 3 сут отмечено у 102 (85,0%) человек. Соответственно, большинство пациентов получали ванкомицин.

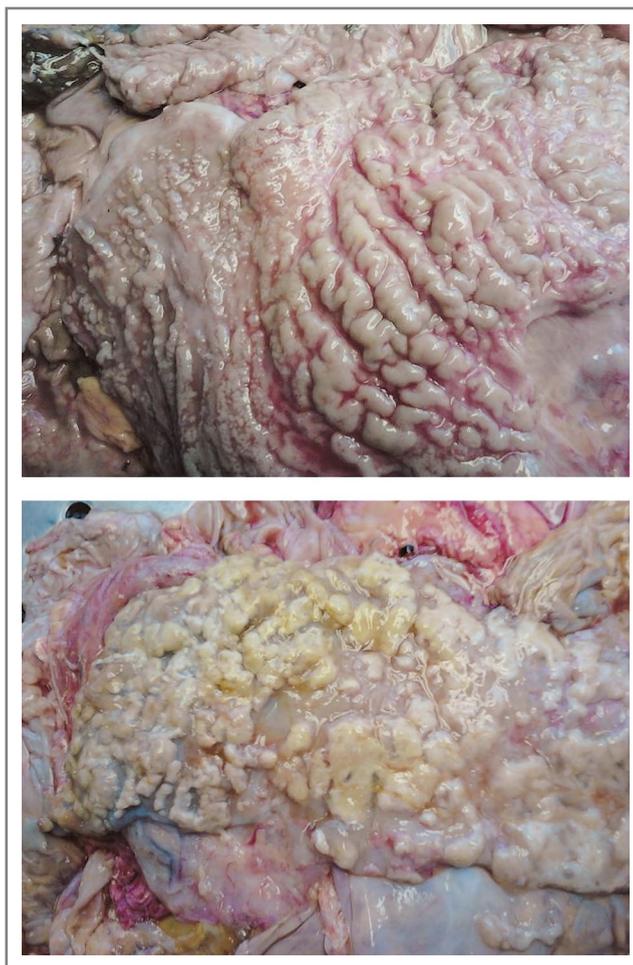
Средняя длительность сохранения интоксикационного синдрома составила  $6,2 \pm 2,3$  сут, диареи –  $8,7 \pm 1,9$  сут. Выписку из стационара осуществляли в среднем на  $14,9 \pm 2,7$  сут с момента поступления. Летальный исход зарегистрирован у 43 (9,77%) пациентов преимущественно пожилого возраста с тяжелой сопутствующей патологией.

Эндоскопическая картина при КДИ наиболее часто характеризовалась фокальными язвенными дефектами, ограничивающимися у 134 (66,01%) человек прямой и сигмовидной ТК, а у 8 (3,94%) – нисходящей ТК. У 2 пациентов обнаружено тотальное поражение ТК.

У 21 (10,34%) пациента выявлена характерная макроскопическая картина ПМК при эндоскопическом исследовании: на протяжении дистальных отделов слизистой ТК обнаружены беловато-желтые псевдомембранозные бляшки. Еще у 40 пациентов диагноз ПМК установлен на основании патоморфологического исследования кишки постмортально (рис. 2). Диагноз ПМК установлен у 61 (13,86%) пациента.

В клинической картине при ПМК отмечено сочетание диареи, интоксикационного синдрома и абдоминальных болей. Тяжесть клинического течения больных с ПМК отражена и в изменении лабораторных показателей, согласно которым выявлены выраженный лейкоцитоз ( $< 35,0 \times 10^9$  кл/мкл), значительный палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы, повышение уровня С-реактивного белка и гипопротемии.

Проанализированы лекарственные средства, которые получали пациенты на этапе лечения, предшествующем



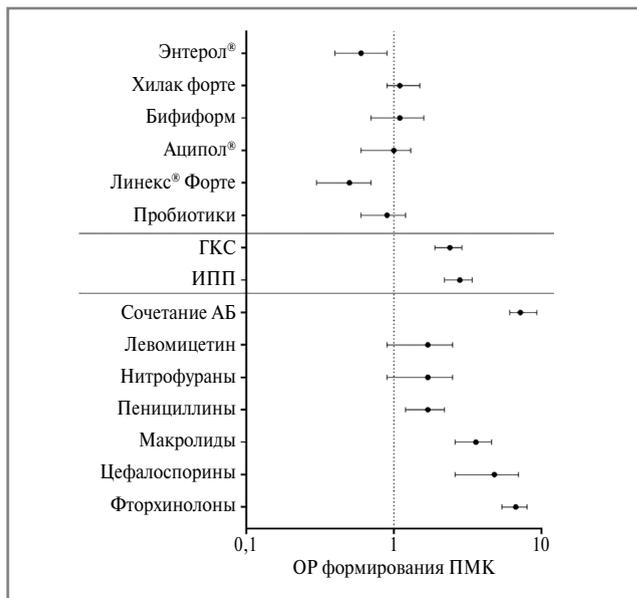
**Рис. 2. Патоморфологическая картина изменений на слизистой оболочке сигмовидной кишки при ПМК** (из личной коллекции Т.В. Потаповой).

**Fig. 2. Pathomorphological picture of changes in the mucous membrane of the sigmoid colon in pseudomembranous colitis** (from the personal collection of T.V. Potapova).

развитию ААД. Риски развития ПМК при назначении АБП убывали в ряду: фторхинолоны, цефалоспорины, макролиды, пенициллины, нитрофураны и Левомецетин. Средняя длительность АБТ, предшествующей ПМК, составила  $6,7 \pm 2,9$  дня.

Наибольший риск формирования ПМК отмечен у пациентов, находившихся в предшествующий период в хирургических (у 17 [27,87%] человек) и реанимационных (у 13 [21,31%] человек) отделениях многопрофильных больниц. В профильных стационарах проходили лечение в связи с онкологическими заболеваниями 15 (24,59%) пациентов. У значимой доли пациентов с ПМК, в частности у 12 (19,67%) человек, заболеванию предшествовало проведение эрадикационной терапии (сочетания ингибиторов протонной помпы – ИПП – и 2 АБП) в амбулаторных условиях. У 4 (6,56%) пациентов к формированию ПМК привело назначение АБП для лечения острой респираторной вирусной инфекции.

Анализ других групп лекарственных препаратов показал, что к повышению относительного риска (ОР) формирования ПМК приводило также назначение ГКС (ОР 2,4 [1,9; 2,9];  $p=0,013$ ). Применение пробиотических



**Рис. 3. ОР формирования ПМК в зависимости от предшествующей КДИ терапии.**

**Fig. 3. Relative risk of developing pseudomembranous colitis depending on previous therapy for clostridial infection.**

препаратов, наоборот, приводило к снижению риска развития ПМК (рис. 3), однако статистически значимое снижение наблюдали только для 2 лекарственных средств. Наиболее значимый протективный эффект выявлен при применении Линекс® Форте (в форме капсул по  $2 \times 10^9$  колониеобразующих единиц живых лиофилизированных молочнокислых бактерий) по 1 капсуле 1 раз в сутки в течение не менее 7 дней (ОР 0,5 [0,3; 0,7];  $p=0,009$ ). Применение Энтерол® также приводило к снижению ОР развития ПМК, однако уступало по эффективности Линекс® Форте (ОР 0,6 [0,4; 0,8];  $p=0,013$ ). Прием данных пробиотиков был более эффективен (ОР 0,5 [0,3; 0,7];  $p=0,002$ ), если их назначали одновременно или до приема первой дозы АБ.

Особого внимания заслуживали пациенты с рецидивирующим течением КДИ и формированием ПМК. У 12 (19,67%) пациентов в анамнезе имели место эпизоды диареи на фоне приема АБ в течение предшествующих 6 мес. В качестве факторов, провоцирующих рецидив КДИ с развитием ПМК, можно выделить повторное назначение АБП широкого спектра – у 9 (75%) человек, а также суперинфекцию другими возбудителями кишечных инфекций – у 6 (50%).

### Обсуждение

Хотя изучение КДИ является одной из наиболее динамично развивающихся областей инфектологии, выявить однозначные клинико-лабораторные предикторы тяжелых форм КДИ пока не удалось. Ряд результатов, полученных в ходе исследования, согласуется с актуальными представлениями о КДИ, в частности преобладание пациентов женского пола при КДИ также выявлено при проведении популяционного исследования в США, в котором доля женщин составила >63% [20].

Неожиданными стали результаты возрастного распределения больных. В исследуемой группе выявлены 2 наиболее представленные возрастные группы пациен-

тов: молодые люди (в возрасте 18–30 лет) – 137 (31,14%) человек, лица пожилого возраста (в возрасте старше 60 лет) – 205 (46,59%). Общепринятой считается точка зрения, в соответствии с которой частота развития КДИ и ПМК значительно возрастает у лиц пожилого возраста. Частое выявление КДИ у людей в возрасте 18–30 лет может объясняться как широким применением ими АБП, так и ростом частоты фоновых соматических заболеваний, приводящих к необоснованному и нерациональному применению АБ [21].

Продемонстрировано, что риск формирования КДИ и ПМК повышается у пациентов старше 60 лет [12], на фоне приема ГКС [22], при наличии фоновых гастроэнтерологических заболеваний и беременности [23]. Выявлены значительные различия по частоте развития ААД в зависимости от группы АБП и длительности лечения [24]. Спорной остается роль эрадикационной терапии в формировании КДИ. Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о высоком риске развития КДИ и ПМК у пациентов, получавших комбинированную антихеликобактерную терапию, что противоречит данным S. Kumar и соавт. (2020 г.), которые подобной связи не выявили [25]. В то же время, по данным A. Trifan и соавт. (2013 г.), сочетанное применение АБП и ИПП повышает частоту формирования ПМК в 1,7 раза по сравнению с монотерапией препаратами каждой из указанных групп [26].

Высокий риск формирования ПМК отмечен у пациентов, перенесших в прошлом один или несколько эпизодов ААД [11]. Широко обсуждается возможность рецидива инфекции *C. difficile* под воздействием различных факторов (помимо АБ), провоцирующих нарушения микробиоценоза кишечника. В частности, в предшествующих исследованиях показано, что вирусные кишечные инфекции могут вызывать нарушения микробиоценоза кишечника, сопоставимые с действием АБП [8, 27].

Не меньший интерес вызывает выявление клинико-лабораторных предикторов тяжелого течения и неблагоприятных исходов КДИ. По данным С. Abad и соавт. (2021 г.), к ним относят выявление у пациента высоковирулентного штамма NAP/027/VI, высокий уровень фекального кальпротектина (>2000 мкг/г), лихорадку >38,5°C, низкий уровень альбумина [5]. Заслуживает внимания работа А.Н. Жарикова и соавт. (2022 г.) [12], в которой к факторам риска развития ПМК отнесены непроходимость кишечника (45%), абдоминальные хирургические операции (41%), наличие назогастрального зонда и клизм (39%), пребывание в больнице больше 1 мес (78%), возраст более 60 лет (88%), наличие нескольких сопутствующих заболеваний (74%). Авторы отмечают, что формирование ПМК наблюдается при сочетании 5 и более прогностически неблагоприятных факторов. Значительный интерес вызывает поиск факторов, способствующих снижению риска КДИ. К ним, несомненно, можно отнести применение пробиотиков. Однако результаты, полученные в ходе данного исследования, свидетельствуют о значительных различиях между пробиотиками в отношении их способности снижать риск КДИ. К наиболее выраженному снижению ОР развития ПМК приводило назначение препарата Линекс® Форте, что согласуется с результатами метаанализа, опубликованного в 2023 г. коллективом авторов под руководством А.В. Горелова, показавших, что комбинация пробиотических штаммов LA-5 и BB-12, содержащихся в лекарственном препарате, приводила к более чем двукратному снижению шансов развития КДИ и снижению на 70% вероятности нежелательных явлений АБТ [28].

## Заключение

В настоящее время ПМК характеризуется сочетанием диареи, интоксикации и абдоминальных болей. Формированию ПМК часто предшествуют курсы АБТ фторхинолонами и цефалоспоридами. Применение пробиотиков параллельно с курсом АБП приводит к снижению риска формирования ПМК. Другими факторами, способствующими развитию ПМК, являются проведение эрадикационной терапии при хеликобактерной инфекции, применение высоких доз ГКС, а также кишечная суперинфекция у пациентов с предшествующими эпизодами КДИ.

**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 при СПб ГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина» (протокол №13 от 05.03.2016). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee of Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital (protocol №13 dated 05.03.2016). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

**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

ААД – антибиотикоассоциированная диарея

АБ – антибиотик

АБП – антибактериальный препарат

АБТ – антибактериальная терапия

ГКС – глюкокортикостероид

ИППП – ингибитор протонной помпы

ИФА – иммуноферментный анализ

ИХГ – иммунохроматография

КДИ – клостридиальная инфекция

ОР – относительный риск

ПМК – псевдомембранозный колит

ТК – толстая кишка

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024;404(10459):1199–226. DOI:10.1016/S0140-6736(24)01867-1
- Жданов К.В., Захаренко С.М., Львов Н.И., Козлов К.В. Противодействие инфекциям в эпоху современных угроз. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017;6(23):85–91 [Zhdanov KV, Zakharenko SM, Lvov NI, Kozlov KV. Counteracting infections in the age of current threats. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2017;6(23):85–91 (in Russian)].
- Дворецкий Л.И., Яковлев С.В. Инфекционная патология в клинике внутренних болезней. *Терапевтический архив*. 2018;90(11):112–9 [Dvoretzky LI, Yakovlev SV. Infection in the clinic of internal diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(11):112–9 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh20189011112-119
- Krutova M, Briksi A, Tkadlec J, et al. Evaluation of a Gastrointestinal Pathogen Panel Immunoassay in Stool Testing of Patients with Suspected Clostridioides (Clostridium) difficile Infection. *J Clin Microbiol*. 2019;57(10). DOI:10.1128/JCM.00710-19
- Abad CLR, Safdar N. A Review of Clostridioides difficile Infection and Antibiotic-Associated Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021;50(2):323–40. DOI:10.1016/j.gtc.2021.02.010
- Захаренко С.М. Антибиотики и пробиотики в профилактике и терапии диареи путешественников. *Инфекционные болезни*. 2012;10(2):61–9 [Zakharenko SM. Antibiotiki i probiotiki v profilaktike i terapii diarei putestvennikov. *Infektsionnye bolezni*. 2012;10(2):61–9 (in Russian)].
- Гончар Н.В., Ермоленко К.Д., Климова О.И., и др. Бактериальные кишечные инфекции с синдромом гемоколита у детей: этиология, лабораторная диагностика (обзор). *Медицина экстремальных ситуаций*. 2019;21(1):92–104 [Gonchar NV, Ermolenko KD, Klimova OI, et al. Bacterial intestinal infections with hemocolitis syndrome in children: etiology, laboratory diagnosis (review). *Medicine of Extreme Situations*. 2019;21(1):92–104 (in Russian)].
- Ермоленко К.Д., Гончар Н.В., Ермоленко Е.И., Лобзин Ю.В. Нарушение микробиоценоза кишечника как фактор формирования постинфекционной патологии органов пищеварения у детей после вирусных кишечных инфекций. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;1(137):53–7 [Ermolenko KD, Gonchar NV, Ermolenko EI, Lobzin YuV. Violations of gut microbiota as a factor of functional pathology of the digestive system in children after a viral intestinal infections. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(1):53–7 (in Russian)].
- Парфенов А.И., Каграманова А.В., Хомерики С.Г., Кулаков Д.С. Современная концепция дифференциальной диагностики колитов: от Г.Ф. Ланга до наших дней. *Терапевтический архив*. 2023;95(12):1022–30 [Parfenov AI, Kagramanova AV, Khomeriki SG, Kulakov DS. Modern concept of differential diagnosis of colitis: from G.F. Lang to the present day. A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1022–30 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.12.202496
- Ярушина Я.Н., Колотова Г.Б., Руднов В.А., Багин В.А. Факторы риска диареи, ассоциированной с Clostridium difficile, у пациентов терапевтической клиники многопрофильного стационара. *Терапевтический архив*. 2019;91(11):20–5 [Yarushina YN, Kolotova GB, Rudnov VA, Bagin VA. Risk Factors for diarrhea associated with Clostridium difficile in patients at a clinical hospital. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(11):20–5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.11.000337
- Захарова И.Н., Бережная И.В., Сугян Н.Г. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: что нового? *Медицинский Социальный Журнал*. 2019;21(1):92–104 [Zakharova IN, Berezhnaya IV, Sugyan NG. Antibiotic-associated diarrhea in children: what's new? *Medical Social Journal*. 2019;21(1):92–104 (in Russian)].

- вет. 2017;(19):126-33 [Zakharova IN, Berezhnaya IV, Sugyan NG. Antibiotic associated diarrheas in children: what's new? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(19):126-33 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-19-126-133
12. Жариков А.Н., Алиев А.Р., Власов К.Е., и др. Вопросы патоморфологии и лечения тяжелых форм псевдомембранозного колита. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;(6):38-44 [Zharikov AN, Aliev AR, Vlasov KE, et al. Issues of pathomorphology and treatment of severe forms of pseudomembranous colitis. *Siberian Medical Review*. 2022;(6):38-44 (in Russian)]. DOI:10.20333/25000136-2022-6-38-44
13. Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В. Место пробиотиков в профилактике и лечении антибиотик-ассоциированной диареи. *Терапевтический архив*. 2015;87(5):127-31 [Plotnikova EYu, Zakharova YuV. Place of probiotics in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2015;87(5):127-31 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh2015875127-131
14. Dong Q, Lin H, Allen MM, et al. Virulence and genomic diversity among clinical isolates of ST1 (BI/NAP1/027) *Clostridioides difficile*. *Cell Rep*. 2023;42(8):112861. DOI:10.1016/j.celrep.2023.112861
15. Larcombe S, Williams GC, Amy J, et al. A genomic survey of *Clostridioides difficile* isolates from hospitalized patients in Melbourne, Australia. *Microbiol Spectr*. 2023;11(6):e0135223. DOI:10.1128/spectrum.01352-23
16. Mi H, Bao R, Xiao Y, et al. Colonization of toxigenic *Clostridium difficile* among intensive care unit patients: a multi-centre cross-sectional study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:12. DOI:10.3389/fcimb.2020.00012
17. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*. 2002;346(5):334-9. DOI:10.1056/NEJMcpr011603
18. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(2):76-89 [Ivashkin VT, Maev IV, Abdulganieva DI, et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and Russian Gastroenterological Association (RGA) for Probiotics in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):76-89 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-2-76-89
19. Захарова Н.В., Филь Т.С. Псевдомембранозный колит: патогенез, профилактика, лечение. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;12:87-91 [Zakharova NV, Fil TS. Pseudomembranous colitis: pathogenesis, prevention, treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2013;12:87-91 (in Russian)].
20. Natarajan M, Rogers MA, Bundy J, et al. Gender Differences in Non-Toxicogenic *Clostridium difficile* Colonization and Risk of Subsequent *C. difficile* Infection. *Clin Res Infect Dis*. 2015;2(2):1017.
21. Потапова Т.В., Ермоленко К.Д., Холин А.В., и др. Заболеваемость острыми кишечными инфекциями в Санкт-Петербурге на фоне пандемии COVID-19. *Журнал инфектологии*. 2022;14(3):37-44 [Potapova TV, Ermolenko KD, Kholin AV, et al. Incidence of acute intestinal infections in Saint Petersburg during COVID-19 pandemic. *Journal Infectology*. 2022;14(3):37-44 (in Russian)]. DOI:10.22625/2072-6732-2022-14-3-37-44
22. Takedani Y, Nakamura T, Fukiwake N, et al. Clinical characteristics and factors related to antibiotic-associated diarrhea in elderly patients with pneumonia: a retrospective cohort study. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):317. DOI:10.1186/s12877-021-02267-x
23. Saha S, Pardi R, Theiler RN, et al. Effect of peripartum *Clostridioides difficile* infection on pregnancy and neonatal outcomes: an observational study. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023;16:17562848231170479. DOI:10.1177/17562848231170479
24. Kesavelu D, Jog P. Current understanding of antibiotic-associated dysbiosis and approaches for its management. *Ther Adv Infect Dis*. 2023;10:20499361231154443. DOI:10.1177/20499361231154443
25. Kumar S, Metz DC, Kaplan DE, Goldberg DS. Treatment of *Helicobacter pylori* Is Not Associated With Future *Clostridium difficile* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(5):716-22. DOI:10.14309/ajg.0000000000000626
26. Trifan A, Girleanu I, Cojocariu C, et al. Pseudomembranous colitis associated with a triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol*. 2013;19(42):7476-9. DOI:10.3748/wjg.v19.i42.7476
27. Потапова Т.В., Ермоленко К.Д., Лиознов Д.А. Псевдомембранозный колит: факторы риска, клиническая картина, лечение. *Фарматека*. 2018;2(355):64-8 [Potapova TV, Ermolenko KD, Lioznov DA. Pseudomembranous colitis: risk factors, clinical picture, treatment. *Pharmateca*. 2018;2(355):64-8 (in Russian)].
28. Горелов А.В., Андреева И.В., Захаренко С.М., Синопальников А.И. Применение пробиотиков, содержащих комбинацию штаммов *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12: метаанализ эффективности для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи и в схемах эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. *Терапия*. 2023;9(10):74-82 [Gorelov AV, Andreeva IV, Zakharenko SM, Sinopalnikov AI. The use of probiotics containing a combination of *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 strains: Meta-analysis of efficacy in the prevention of antibiotic-associated diarrhea and in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Therapy*. 2023;9(10):74-82 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2023.10.74-82

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.10.2024



OMNIDOCTOR.RU



# Побочные реакции при лечении пациентов с нетуберкулезным микобактериозом легких и возможности их решения

Е.Б. Владимировна<sup>✉</sup>, Е.И. Шмелев, А.С. Зайцева, С.А. Касимцева, Е.И. Шепихин, Т.Г. Смирнова, Н.Н. Макарьянц

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучить нежелательные побочные реакции (НПР), развивающиеся в результате комплексной антибактериальной терапии у пациентов с нетуберкулезным микобактериозом легких (НТМЛ), и определить методы их устранения без ущерба эффективности лечения НТМЛ. **Материалы и методы.** В ФГБНУ ЦНИИТ обследованы 147 пациентов с подтвержденным НТМЛ, по поводу которого они получали лечение в соответствии с результатами лекарственной чувствительности возбудителя. Перед началом и в процессе лечения выполнялись исследование клинического, биохимического анализов крови, анализа мочи, электрокардиография, определялась функция внешнего дыхания, проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек.

**Результаты.** В условиях проводимой антимикробной терапии (АМТ) по поводу НТМЛ у 41 (27,9%) пациента развились НПР. Наиболее частые неблагоприятные побочные реакции – в виде крапивницы, тошнота, рвота, артралгии, нефро- и ототоксические реакции; 34 (82,9%) пациентам потребовалась коррекция лечения без отмены АМТ и только в 7 (17,1%) случаях АМТ отменена. Полностью курс поликомпонентной АМТ завершен 124 (84,4%) больным с НТМЛ. Разработан алгоритм мониторинга терапии пациентов с НТМЛ с позиции предупреждения НПР. Определены категории пациентов с потенциальными рисками развития НПР в условиях АМТ. Пациенты без развития НПР имели положительную рентгенологическую динамику в 27,9% случаев, конверсию мокроты – в 42%. Больные с НПР имели положительную клиническую динамику в 39% случаев, рентгенологическую – в 31,7% случаев, конверсию мокроты – в 36,6% случаев.

**Заключение.** Остается высокой частота развития НПР при назначении комплексной АМТ больным с НТМЛ. Коморбидный фон пациента – основной фактор риска развития НПР при назначении поликомпонентной АМТ. Многофакторный анализ эффективности лечения пациентов с НТМЛ продемонстрировал сопоставимые данные среди принимающих комплексную АМТ и получающих только альтернативные методы лечения. Успех лечения НТМЛ зависит от комплексного персонализированного подхода.

**Ключевые слова:** нетуберкулезный микобактериоз легких, нежелательные побочные реакции, лечение, эффективность

**Для цитирования:** Владимировна Е.Б., Шмелев Е.И., Зайцева А.С., Касимцева С.А., Шепихин Е.И., Смирнова Т.Г., Макарьянц Н.Н. Побочные реакции при лечении пациентов с нетуберкулезным микобактериозом легких и возможности их решения. Терапевтический архив. 2024;96(11):1049–1055. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.202992

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

В последние десятилетия отмечается стремительный рост заболеваемости и распространенности нетуберкулезного микобактериоза легких (НТМЛ) во всем мире [1]. Лечение больных с НТМЛ требует назначения продолжительного курса многокомпонентной химиотерапии, что является сложной задачей, учитывая природную устойчивость нетуберкулезных микобактерий (НТМБ). Комплекс антибактериальной терапии variabelен и зависит от штамма НТМБ, формы заболевания, лекарственной

чувствительности возбудителя и сопутствующих заболеваний пациента, зачастую ограничивающих применение того или иного препарата [2]. Режимы антимикробной терапии (АМТ) требуют использования нескольких противомикробных препаратов, что нередко ведет к развитию клинически значимых нежелательных побочных реакций (НПР) [3, 4]. Даже при удачно подобранной схеме антибактериальной терапии результаты лечения часто неоптимальны, и повторное заражение другим видом НТМБ является обычным явлением. По данным британских

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Владимировна Елена Борисовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения. E-mail: velebor@mail.ru

Шмелев Евгений Иванович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр.

Зайцева Анна Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения

Касимцева Светлана Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения

Шепихин Евгений Игоревич – аспирант отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения

Смирнова Татьяна Геннадьевна – канд. мед. наук, зав. отд. микробиологии

Макарьянц Наталья Николаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., зав. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения, врач-пульмонолог высшей категории

<sup>✉</sup>Elena B. Vladimirova. E-mail: velebor@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5050-5360

Evgene I. Shmelev. ORCID: 0000-0002-1908-5601

Anna S. Zaytseva. ORCID: 0000-0001-7155-5730

Svetlana A. Kasimtseva. ORCID: 0000-0001-5303-443X

Evgeny I. Shchepikhin. ORCID: 0000-0002-9146-0904

Tatiana G. Smirnova. ORCID: 0000-0003-2886-1745

Natalia N. Makaryants. ORCID: 0000-0002-6390-8759

## Adverse reactions in the treatment of patients with non-tuberculous lung mycobacterial pulmonary disease and the possibility of their solution

Elena B. Vladimirova<sup>✉</sup>, Evgene I. Shmelev, Anna S. Zaytseva, Svetlana A. Kasimtseva, Evgeniy I. Shchepikhin, Tatiana G. Smirnova, Natalia N. Makaryants

Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

### Abstract

**Aim.** To study the adverse reactions that develop as a result of complex antibiotic therapy in patients with non-tuberculous lung mycobacterial (NTML) and to determine methods for their elimination without compromising the effectiveness of NTML treatment.

**Materials and methods.** Examined 147 patients with confirmed NTML, for which they received treatment in accordance with the results of drug susceptibility of the pathogen. Before and during treatment, a study of clinical, biochemical blood tests, urinalysis, electrocardiogram, external respiration function, ultrasound of the abdominal organs and kidneys was performed.

**Results.** Under the conditions of antimicrobial therapy (AMT) for non-tuberculous mycobacteriosis of the lungs, 41 (27.9%) patients developed adverse drug reaction (ADR). The most frequent adverse reactions were: allergic reactions in the form of urticaria, nausea, vomiting, arthralgia, nephro- and ototoxic reactions; 34 (82.9%) patients required treatment adjustment without discontinuation of AMT, and only in 7 (17.1%) cases, AMT was discontinued. A full course of multicomponent AMT was completed in 124 (84.4%) patients with NTML. An algorithm for monitoring therapy in NTML patients from the standpoint of preventing ADR has been developed. The categories of patients with potential risks of developing ADR under AMT were determined. Patients without the development of ADR had a positive radiological dynamics in 27.9% of cases, sputum conversion – in 42%. Patients with ADR had positive clinical dynamics in 39% of cases, radiological – in 31.7% of cases, sputum conversion – in 36.6% of cases.

**Conclusion.** The incidence of ADR development remains high when complex AMT is administered to patients with NTML. The patient's comorbid background is the main risk factor for the development of ADR when prescribing multicomponent AMT. A multivariate analysis of the effectiveness of treatment in NTML patients showed comparable data among patients taking complex AMT and receiving only alternative therapies. The success of NTML treatment depends on a comprehensive personalized approach.

**Keywords:** non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease, adverse reactions, treatment, efficacy

**For citation:** Vladimirova EB, Shmelev EI, Zaytseva AS, Kasimtseva SA, Shchepikhin EI, Smirnova TG, Makaryants NN. Adverse reactions in the treatment of patients with non-tuberculous lung mycobacterial pulmonary disease and the possibility of their solution. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(11):1049–1055. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.202992

ученых, эффективность лечения микобактериоза легких, вызванных *Mycobacterium avium* (MAC), *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium xenopi*, составляет 28% [5]. Другие исследователи указывают, что эффективность терапии НТМЛ, вызванного *Mycobacterium abscessus*, варьирует в диапазоне 30–50%, при MAC – 50–70% и для *M. malmoense* и *Mycobacterium kansasii* – 80–90% [6]. Одной из основных причин низкой эффективности лечения больных с НТМЛ является частое развитие НПР при длительной (более 12 мес после конверсии мокроты) поликомпонентной АМТ [7–9]. Согласно терминологии, разработанной Всемирной организацией здравоохранения, НПР определяется как любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает при использовании лекарственных средств в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики [10]. НПР лекарственных веществ многообразны по своим клиническим проявлениям, механизмам и частоте возникновения. Нежелательные реакции, возникающие у пациентов с НТМЛ в условиях применения комплексной АМТ, проявляются в виде токсических эффектов, вызванных химическими изменениями в клетках тканей, иммуноопосредованных реакций и биологических эффектов, обусловленных изменением бактериальной флоры в организме. По своей восприимчивости к АМТ пациенты неодинаковы. Это связано с генетически обусловленным индивидуальным различием в составе ферментов и белков, в иммунологической реактивности макроорганизма или с результатом последствий болезни. Имеет значение не только вид антибактериального препарата, но и сочетание антимикробных препаратов. Некоторые антибиотики способны вызывать необратимые повреждения определенных тканей, особенно если прием препарата долгосрочен, другие вызывают нарушение лишь у части пациентов. Вовлекаться могут практически любые органы и системы. В настоящее время недостаточно известно о конкретных механизмах развития побочных реакций, но по мере по-

лучения информации, накопления опыта лечения НТМЛ можно будет предупредить или уменьшить частоту развития нежелательных реакций при проведении поликомпонентной АМТ у данных пациентов.

**Цель** – изучить НПР, развивающиеся в результате комплексной антибактериальной терапии у пациентов с НТМЛ, и определить методы их устранения без ущерба эффективности лечения НТМЛ.

### Материалы и методы

В ФГБНУ ЦНИИТ обследованы 147 пациентов с подтвержденным НТМЛ, по поводу которого они получали лечение. Диагноз установлен на основании международных критериев ATS/ERS/ESCMID/IDSA [11]. Во всех случаях выявления в диагностическом материале НТМБ определялась их чувствительность к антимикробным препаратам с целью дальнейшего выбора лечебной комбинации. Спектр выявляемых НТМБ представлен в основном медленно растущими видами возбудителя (93% пациентов), и первое место среди них занимали MAC, которые мы обнаружили у 53% больных. Примерно в равных частях (16 и 18% случаев) в диагностическом материале определяли *Mycobacterium intracellulare* и *M. kansasii*, существенно реже – *M. xenopi* (в 3% случаев). Быстро растущие НТМБ (*Mycobacterium chelonae abscessus* и *Mycobacterium fortuitum*) выявлены у 7% больных (рис. 1).

Среди всех пациентов с установленным диагнозом НТМЛ женщин – 63%, мужчин – 37%. Средний возраст пациентов с НТМЛ составил 53 года (36:63).

В соответствии с результатами лекарственной чувствительности вида возбудителя пациентам назначалась комбинированная антибактериальная терапия. Перед началом и в процессе лечения выполнялось исследование клинического, биохимического (общий белок, билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, γ-глутамилтранспептидаза, общий билирубин, мочевины,

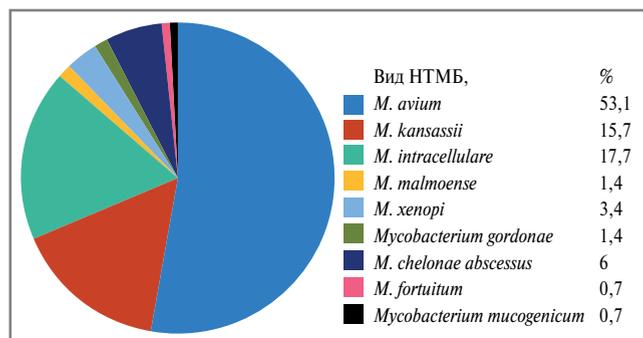


Рис. 1. Виды НТМБ у пациентов с НТМЛ (%).

Fig. 1. Types of non-tuberculous mycobacteria in patients with NTML (%).

Таблица 1. Виды НТМБ у пациентов с микобактериозом легких и у пациентов с развитием НПР в условиях комбинированного лечения

Table 1. Types of nontuberculous mycobacteria in patients with NTML and in patients with the development of ADR in conditions of combined treatment

Вид НТМБ	Общее число пациентов (n=147), абс. (%)	Число пациентов с НПР (n=41), абс. (%)
MAC	78 (53,1)	25 (61)
<i>M. kansasii</i>	23 (15,7)	5 (12,2)
<i>M. intracellulare</i>	26 (17,7)	4 (9,8)
<i>M. malmoense</i>	2 (1,4)	1 (2,4)
<i>M. xenopi</i>	5 (3,4)	2 (4,9)
<i>M. gordonae</i>	2 (1,4)	–
<i>M. chelonae abscessus</i>	9 (6)	4 (9,8)
<i>M. fortuitum</i>	1 (0,7)	–
<i>M. mucogenicum</i>	1 (0,7)	–

креатинин крови) анализов крови, анализов мочи, электрокардиография (ЭКГ), изучалась функция внешнего дыхания, проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек. Перед решением об инициации лечения у пациента выяснен весь спектр имеющихся у него сопутствующих заболеваний, назначалась консультация соответствующих специалистов. По рекомендации последних выполнялся необходимый комплекс обследования для оценки степени компенсации сопутствующих заболеваний и коррекции их базисной терапии. Решение о начале АМТ обсуждалось с пациентом.

### Результаты

Из 147 пациентов 16 (10,9%) поликомпонентная АМТ не проводилась в связи с наличием высокого риска развития НПР, о факторах которого будет сказано ниже, у 41 (27,9%) пациента развились НПР в условиях проводимой АМТ. Средний возраст пациентов с НПР при АМТ НТМЛ составил 59 (53,5; 65,75) лет. НПР в условиях поликомпонентной АМТ по поводу НТМЛ чаще развивались у женщин (83%), тогда как у мужчин – только в 17% случаев.

В табл. 1 представлен спектр НТМБ у пациентов, получавших лечение по поводу НТМЛ, и у пациентов с развитием НПР в условиях АМТ.

Таблица 2. Частота развития НПР в условиях АМТ  
Table 2. The incidence of adverse drug reaction (ADR) in conditions of antimicrobial therapy (AMT)

Побочная реакция	Число НПР (n=41), абс. (%)	Основные препараты, вызывающие данную НПР
Крапивница	6 (14,6)	• Рифампицин • Пиразинамид • Изониазид • Хемомицин
Микрогематурия/снижение СКФ	5 (12,2)/2 (4,9)	• Амикацин
Неприятные ощущения за грудиной	4 (9,8)	• Левофлоксацин • Азитромицин • Изониазид
Повышение АД/гипотония	5 (12,2)/2 (4,9)	• Кларитромицин • Линезолид
Депрессия ST/элевация ST	5 (12,2)/2 (4,9)	• Левофлоксацин • Изониазид/ • азитромицин
Удлинение QT	4 (9,8)	• Левофлоксацин
Отрицательный зубец T	4 (9,8)	• Левофлоксацин • Изониазид
Эозинофилия	7 (17,1)	• Рифампицин • Пиразинамид • Линезолид
Гастралгия	5 (12,2)	• Азитромицин • Протионамид
Тошнота, рвота	8 (19,5)	• Рифампицин • Этамбутол • Левофлоксацин • Кларитромицин • Протионамид
Диарея	2 (4,9)	• Азитромицин • Левофлоксацин
Повышение трансаминаз	5 (12,2)	• Рифампицин • Этамбутол • Кларитромицин
Снижение слуха	5 (12,2)	• Амикацин
Нейропатия	3 (7,3)	• Амикацин • Моксифлоксацин
Головная боль	4 (9,8)	• Протионамид
Головокружение	3 (7,3)	• Линезолид • Протионамид
Панцитопения	1 (2,4)	• Азитромицин • Моксифлоксацин • Амикацин
Гриппоподобный синдром	4 (9,8)	• Рифабутин • Этамбутол
Артралгии	5 (12,2)	• Моксифлоксацин

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3, 5, и 6: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, АД – артериальное давление.

Основная сложность проведения полноценного курса терапии связана с плохой переносимостью лечения у части пациентов. Наиболее частыми неблагоприятными побочными реакциями оказались аллергические реакции в виде крапивницы, тошнота, рвота, артралгии, нефро- и ототок-

**Таблица 3. НПР и их проявления при приеме различных antimicrobials препаратов**  
**Table 3. ADR and their manifestations when taking various antimicrobial drugs**

Препарат	НПР	Симптомы	Лабораторный и инструментальный мониторинг
Макролиды	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Диспепсия</li> <li>• Кардиотоксичность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гастралгия</li> <li>• Аритмии</li> <li>• Неприятные ощущения в области сердца</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Консультация гастроэнтеролога</li> <li>• ЭКГ: удлинение интервала QT, аритмии</li> </ul>
Фторхинолоны	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Артралгии</li> <li>• Кардиотоксичность</li> <li>• Гепатит</li> <li>• Фотосенсибилизация</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Боли в суставах</li> <li>• Аритмии</li> <li>• Боли в правом подреберье</li> <li>• Диспепсия</li> <li>• Гиперемия и зуд кожи</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Исследование мочевой кислоты</li> <li>• ЭКГ ежемесячно</li> <li>• Билирубин ежемесячно</li> <li>• Трансаминазы ежемесячно</li> <li>• УЗИ по потребности</li> </ul>
Аминогликозиды	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ототоксичность</li> <li>• Нефротоксичность</li> <li>• Электролитные нарушения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение, изменение слуха</li> <li>• Олигурия, жажда, отеки, тошнота</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аудиограмма ежемесячно</li> <li>• ОАМ</li> <li>• СКФ</li> <li>• Креатинин ежемесячно</li> <li>• Кальций, магний, калий</li> </ul>
Рифампицин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гепатит</li> <li>• Цитопении</li> <li>• Гиперчувствительность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Боли в правом подреберье</li> <li>• Диспепсия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Билирубин ежемесячно</li> <li>• Трансаминазы ежемесячно</li> <li>• УЗИ по потребности</li> <li>• Общий анализ крови</li> <li>• Клинический мониторинг</li> </ul>
Изониазид	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нейротоксичность</li> <li>• Гепатотоксичность</li> <li>• Кардиотоксичность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Головная боль</li> <li>• Головокружение</li> <li>• Боли в правом подреберье</li> <li>• Диспепсия</li> <li>• Боли в области сердца</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Осмотр невролога</li> <li>• Билирубин ежемесячно</li> <li>• Трансаминазы ежемесячно</li> <li>• УЗИ по потребности</li> <li>• ЭКГ</li> </ul>
Этамбутол	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Неврит зрительного нерва</li> <li>• Нейропатия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Изменение зрения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Исследование глазного дна офтальмологом</li> <li>• Консультация невролога</li> </ul>
Этионамид	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тошнота</li> <li>• Рвота</li> <li>• Гепатит</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Боли в правом подреберье</li> <li>• Диспепсия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Билирубин ежемесячно</li> <li>• Трансаминазы ежемесячно</li> <li>• УЗИ по потребности</li> </ul>
Линезолид	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нарушения состава электролитов</li> <li>• Миелосупрессия</li> <li>• Периферическая нейропатия</li> <li>• Оптическая нейропатия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Слабость, усталость, крампи, тревожность</li> <li>• Анемия, лейкопения, панцитопения</li> <li>• Пара-, гиперстезии.</li> <li>• Изменение остроты зрения, изменение цветового восприятия, дефекты полей зрения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Уровень калия, кальция, магния сыворотки крови ежемесячно</li> <li>• Клинический анализ крови ежемесячно</li> <li>• Консультация невролога</li> <li>• Консультация офтальмолога</li> </ul>

Примечание. ОАМ – общий анализ мочи.

сические реакции. В нашем исследовании НПР развились у 41 (27,9%) больного. Частота НПР при различных комбинациях АМТ отражена в **табл. 2**.

Чаще всего (у 34 больных – 82,9%) НПР являлись умеренно выраженными и устранялись без отмены АМТ: коррекцией дозы антибактериального препарата, назначением терапии сопровождения. Зачастую нам сложно определить, какой из препаратов вызвал ту или иную реакцию. В первую очередь мы исключали иные причины, которые могли бы вызвать такого типа реакции. В **табл. 3** представлены прогнозируемые НПР и их проявления.

С учетом опыта лечения пациентов с НТМЛ нами разработан алгоритм мониторинга терапии с позиции предупреждения НПР (**рис. 2**).

При выявлении признаков непереносимости антибактериальных препаратов проводилась соответствующая кор-

рекция терапии. В нашем исследовании из 147 пациентов у 41 определялись НПР, среди них 34 (82,9%) пациентам потребовалась коррекция лечения без отмены АМТ, и только в 7 (17,1%) случаях АМТ отменена и проводились альтернативные методы лечения, направленные на устранение основных патогномоничных механизмов патологического процесса.

В **табл. 4** продемонстрированы виды проводимой коррекции лечения среди пациентов с плохой переносимостью АМТ.

В **табл. 5** отражены методы коррекции НПР и показаны к отмене вызывающего их препарата.

Частота клинико-лабораторного мониторинга являлась индивидуальной в зависимости от возраста пациента, сопутствующих заболеваний, одновременно принимаемых препаратов, их взаимодействия. Мы считаем целесообразным выбирать антибактериальный препарат и его дозы у лиц с высоким индексом коморбидности в соответствии

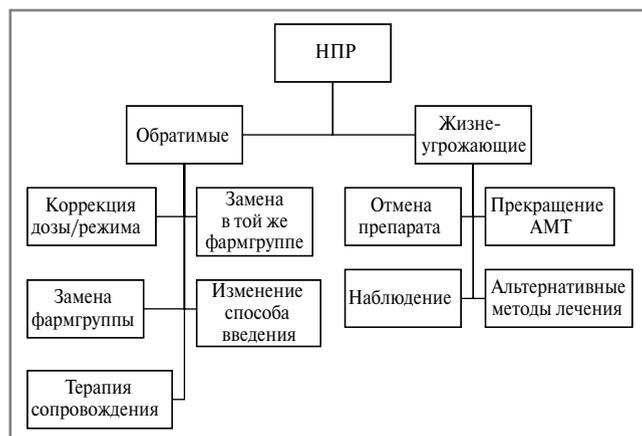


Рис. 2. Алгоритм мониторинга НПР при лечении НТМЛ.

Fig. 2. Algorithm for monitoring ADR in the treatment of NTML.

#### Таблица 4. Виды коррекции поликомпонентной АМТ у пациентов с НПР

Table 4. Types of correction of multicomponent AMT in patients with ADR

Вид коррекции	Частота (n=41), абс. (%)
Отмена всего комплекса АМТ	7 (17,1)
Отмена отдельного препарата	9 (22)
Замена препарата	14 (34,2)
Изменение способа введения препарата	4 (9,8)
Изменение режима АМТ	4 (9,8)

с имеющимися клиническими рекомендациями. В табл. 6 представлены рекомендуемые дозы основных используемых препаратов и их коррекция.

Очень важным аспектом терапевтической курации пациента с НТМЛ является его просвещение в отношении потенциальных НПР. Тогда пациент становится активным участником лечебного процесса, он заинтересован, умеет оценивать свое состояние, НПР выявляются своевременно, быстро устраняются, что повышает шансы успешного завершения лечения.

Как известно, эффективность терапии пациентов с НТМЛ оценивается по нескольким компонентам: конверсия мокроты, клиническое улучшение в виде уменьшения кашля, выделение мокроты, одышки и положительной динамики в легких на компьютерной томографии органов грудной клетки. В табл. 7 мы приводим собственные данные об эффективности терапии НТМЛ у пациентов с различной переносимостью комбинированной антибиотикотерапии и у пациентов, в лечении которых она не использовалась.

Как видно из представленного материала, клинически успешно леченные пациенты без развития НПР имели положительную рентгенологическую динамику лишь в 27,9% случаев, а конверсия мокроты произошла у 42% больных. Пациенты с НПР, продолжающие получать АМТ, демонстрировали похожие результаты по рентген-лабораторным показателям, однако клинический эффект в виде уменьшения жалоб респираторного характера у них выражен меньше и наблюдался только в 39% случаев. Интересным и неожиданным для нас оказался тот факт, что у пациентов, не получавших антибактериальную терапию по причине

наличия факторов риска развития жизнеугрожающих НПР, положительная рентгенологическая динамика и конверсия мокроты выявлялись чаще (в 43,8% случаев), а уменьшение клинических симптомов заболевания наблюдалось у 1/2 больных.

Успех лечения лиц с НТМЛ, на наш взгляд, во многом зависит от возможности прогноза индивидуальной переносимости пациентом сочетания нескольких антибактериальных препаратов. Накопленный нами опыт лечения больных с НТМЛ позволил определить категории пациентов с потенциальными рисками развития НПР (табл. 8).

Как видно из табл. 8, коморбидная патология и недостаточная масса тела являлись наиболее частыми причинами развития НПР и невозможности назначения и проведения полного курса комплексной АМТ. Реже всего определялась поливалентная лекарственная аллергия, однако по степени выраженности проявлений побочных реакций это оказались наиболее уязвимые больные.

Таким пациентам рекомендованы альтернативные методы лечения, которые включали применение мукоактивных препаратов, кинезитерапию: постуральный дренаж, перкуссионный массаж грудной клетки, использование специальных дыхательных тренажеров с PEP-системами (положительное давление на выдохе), флаттеров для облегчения откашливания; дыхательные упражнения; оптимальный режим питания (сбалансированная диета, при необходимости дополнительная нутритивная поддержка – питательные смеси для энтерального питания); оптимальный питьевой режим (употребление большого количества жидкости).

Таким образом, нами определены контингенты пациентов для коррекции (отмены/замены) антибактериального препарата, разработаны методики преодоления НПР от их применения, позволяющие в ряде случаев продолжить терапию и достичь успеха при лечении больных с НТМЛ.

## Обсуждение

Лечение больных с НТМЛ остается сложной проблемой во всем мире. Частота развития НПР при назначении комплексной АМТ достаточно высока, а типы и тяжесть НПР непредсказуемы. Поэтому при инициации курса АМТ у больных с НТМЛ трудно предопределить точную вероятность развития НПР. Однако, понимая высокий риск их возникновения, необходимо учитывать множество факторов (возраст, коморбидный фон, индекс массы тела, наличие поливалентной аллергии в анамнезе), которые в итоге будут определять сценарий терапевтической тактики. По нашим данным, НПР в условиях проводимой АМТ наблюдались у 41 (27,9%) пациента. Чаще других у пациентов определялись аллергические реакции – 24,9% случаев и НПР со стороны желудочно-кишечного тракта – 19,5% случаев. Наиболее опасными среди выявленных НПР являлись депрессия или элевация ST, удлинение интервала QT по данным ЭКГ, а также панцитопения. В результате отменить комплексную антибактериальную терапию пришлось 7 пациентам, что составило 5,3% среди всех больных, которым она иницирована. Полностью курс поликомпонентной АМТ завершено 124 (84,4%) больным с НТМЛ. Многофакторный анализ эффективности лечения пациентов НТМЛ продемонстрировал сопоставимые данные среди пациентов, принимающих комплексную АМТ и получающих только альтернативные методы лечения, что вызывает массу вопросов о целесообразности применения и возможностях изолированной этиотропной терапии НТМЛ. Эти результаты требуют дальнейшего исследования. Среди установленных нами факторов риска развития НПР при назначении

**Таблица 5. Коррекция НПР и показания к отмене вызывающего их препарата****Table 5. Correction of ADR and indications for the abolition of the drug causing them**

НПР	Предотвращение НПР	Отмена препарата
Диспепсия	Ингибиторы протонной помпы, гастрокинетики	При стойких симптомах или их прогрессировании
Кардиотоксичность		При появлении изменений на ЭКГ
Артралгии	НПВС, замена антимикробного препарата внутри фармгруппы	При стойких симптомах или их прогрессировании
Гепатит	Гепатопротекторы при повышении трансаминаз в 2–3 раза	При повышении трансаминаз в 3 и более раза
Фотосенсибилизация	Исключить пребывание на солнце, заменить препарат внутри фармгруппы	
Ототоксичность		При появлении первых симптомов
Нефротоксичность	Увеличение потребления жидкости Контроль концентрации препарата в крови	При снижении СКФ на 50%
Электролитные нарушения		При стойких симптомах или их прогрессировании
Цитопении		При появлении первых симптомов
Миелосупрессия		
Гиперчувствительность	Антигистаминные, плазмаферез	При выраженных симптомах или их прогрессировании
Нейропатия	Витамины группы В, антиоксиданты, нейпротекторы, метаболические средства	При стойких симптомах или их прогрессировании
Неврит зрительного нерва		При появлении первых симптомов

Примечание. НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

**Таблица 6. Дозирование основных используемых препаратов и их коррекция в зависимости от клиренса креатинина****Table 6. Dosing of the main drugs used and their correction depending on creatinine clearance**

Препарат	Ежедневная доза	В зависимости от скорости клубочковой фильтрации
Азитромицин	250–500 мг/сут	
Моксифлоксацин	400 мг в день	250–500 мг с интервалами в соответствии с клиренсом креатинина
Рифампицин	10 мг/кг (450 мг или 600 мг) в день	
Амикацин (внутривенно)	10–15 мг/кг в день	
Амикацин (внутримышечно)	250–500 мг в день	Уменьшить дозу или увеличить интервал дозирования
Ципрофлоксацин	500–750 мг 2 раза в день	
Кларитромицин	500 мг 2 раза в сутки	Снизить дозу на 50%, если клиренс креатинина <30 мл/мин
Этамбутол	15 мг/кг в день	
Изониазид	5 мг/кг	Увеличить интервал дозирования
Линезолид	600 мг 1 или 2 раза в день	

**Таблица 7. Сравнение аспектов эффективности терапии микобактериоза легких у пациентов с хорошей переносимостью АМТ, с НПР в условиях АМТ и при применении альтернативных методов лечения НТМЛ без АМТ****Table 7. Comparison of aspects of the effectiveness of the therapy of pulmonary mycobacteriosis in patients with good tolerance to AMT, with ADR in conditions of AMT and in the use of alternative methods of treating NTML without AMT**

Абс. (%)	Положительный клинический эффект	Положительная КТ ОГК-динамика	Конверсия мокроты
Пациенты на АМТ без НПР (n=90)	68 (75,6)	25 (27,8)	38 (42)
Пациенты на АМТ с НПР (n=41)	16 (39)	13 (31,7)	15 (36,6)
Пациенты без АМТ (n=16)	8 (50)	7 (43,8)	7 (43,8)

Примечание. КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки.

**Таблица 8. Частота потенциальных рисков развития НПР поликомпонентной АМТ****Table 8. The frequency of potential risks of developing ADR in multicomponent AMT**

Фактор риска, абс. (%)	Пациенты с НПР в условиях АМТ (n=41)
Возраст >70 лет	7 (17,1)
ИМТ<18,5 кг/м <sup>2</sup>	10 (24,4)
Поливалентная аллергия	4 (9,8)
Сопутствующая патология ЖКТ	7 (17,1)
Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания	8 (19,5)
Коморбидные состояния (>4 сопутствующих внелегочных заболеваний)	20 (48,8)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

поликомпонентной АМТ наиболее проблемным является коморбидный фон пациента, поэтому одной из основных задач эффективного лечения больных с НТМЛ нам представляется достижение компенсации сопутствующих заболеваний. Не менее важным аспектом терапии является использование патогенетических механизмов: ингаляционной терапии, кинезитерапии, лечебной физкультуры, нутритивной поддержки.

### Заключение

Таким образом, успех лечения НТМЛ зависит от комплексного подхода к каждому конкретному пациенту, тща-

тельного анализа всех имеющихся проблемных вопросов и учета потенциальных рисков.

**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.

**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.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках темы НИР №122041100233-3, утвержденной в ФГБНУ ЦНИИТ.

**Funding source.** The study was conducted as a part of research project No. 122041100233-3, approved by the Central Research Institute of Tuberculosis.

### Список сокращений

АМТ – антимикробная терапия  
НПР – нежелательные побочные реакции  
НТМБ – нетуберкулезные микобактерии  
НТМЛ – нетуберкулезный микобактериоз легких

УЗИ – ультразвуковое исследование  
ЭКГ – электрокардиография  
МАС – *Mycobacterium avium*

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zhou Y, Mu W, Zhang J, et al. Global prevalence of non-tuberculous mycobacteria in adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis 2006–2021: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2022;12(8):e055672. DOI:10.1136/bmjopen-2021-055672
- Владиминова Е.Б., Шмелев Е.И., Зайцева А.С., и др. Нетуберкулезный микобактериоз легких – возможности диагностики в практике пульмонолога. *Терапевтический архив*. 2019;91(11):26-31 [Vladimirova EB, Shmelev EI, Zaitseva AS, et al. Non-tuberculous mycobacteriosis of the lungs – diagnostic possibilities in the practice of a pulmonologist. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(11):26-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.11.000306
- Muñoz-Egea MC, Carrasco-Antón N, Esteban J. State-of-the-art treatment strategies for nontuberculous mycobacteria infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(8):969-81. DOI:10.1080/14656566.2020.1740205
- Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J*. 2020;56:2000535. DOI:10.1183/13993003.00535-2020
- Jenkins PA, Campbell I, Banks J, et al. Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of *Mycobacterium vaccae* immunotherapy. *Thorax*. 2008;7(63):627-34. DOI:10.1136/thx.2007.087999
- Зиминова В.Н., Дегтярева С.Ю., Белобородова Е.Н., и др. Микобактериозы: современное состояние проблемы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(4):276-82 [Zimina VN, Degtjareva SJu, Beloborodova EN, et al. Mycobacterioses: the current state of the problem. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2017;19(4):276-82 (in Russian)].
- Kim JY, Kim NY, Jung HW, et al. Old age is associated with worse treatment outcome and frequent adverse drug reaction in *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):269. DOI:10.1186/s12890-022-02063-2
- Kamii Y, Nagai H, Kawashima M, et al. Adverse reactions associated with long-term drug administration in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(12):1505-10. DOI:10.5588/ijtld.18.0171
- Ozawa T, Namkoong H, Takaya R, et al. Analysis of adverse drug events in pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease using spontaneous reporting system. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):580. DOI:10.1186/s12879-022-07568-z
- WHO. International drug monitoring: the role of national centres. *Tech Rep Ser WHO*. 1972;498.
- Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline Charles L. Daley1, 2, 26. *Clin Infect Dis*. 2020;71(4):905-13. DOI:10.1093/cid/ciaa1125

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.02.2023



# Эффективность вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой

Г.Л. Игнатова<sup>✉1</sup>, С.Н. Авдеев<sup>2,3</sup>, В.Н. Антонов<sup>1</sup>, Е.В. Блинова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

## Аннотация

**Введение.** В статье рассматриваются актуальные вопросы использования конъюгированной 13-валентной пневмококковой вакцины Превенар®13 (ПКВ13) у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА), в том числе получающих таргетную терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

**Цель.** Изучить эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции (ПКИ) у пациентов с ТБА.

**Материалы и методы.** В исследование включен 381 пациент с ТБА. Средний возраст в исследуемых группах составил 45,5 (42,0; 52,5) года. Всем больным проведены клинические и инструментальные исследования, в том числе спирография с бронходилатационным тестом. После подтверждения диагноза БА пациентов разделили на 2 группы наблюдения. Группу 1 ( $n=191$ ) составили больные, находящиеся на терапии ГИБП. В группу 2 вошли пациенты с БА, получающие стандартную терапию, согласно 4–5-й ступени по критериям Глобальной инициативы по бронхиальной астме 2022 г. (Global Initiative for Asthma – GINA). Группу наблюдения составили 190 больных. В каждой группе выделены подгруппы пациентов, прошедших вакцинацию против ПКИ и не прошедших ее по различным причинам. В качестве основных конечных точек наблюдения на протяжении 12 мес для оценки эффективности использовали следующие критерии: количество пневмоний в течение периода наблюдения, количество обострений БА (тяжелых, нетяжелых), количество госпитализаций, продолжительность обострений, уровень контроля согласно Опроснику по контролю над астмой (Asthma Control Questionnaire – ACQ5), функциональные показатели.

**Результаты.** Вакцинацией против ПКИ охвачено достаточно низкое число пациентов с БА, соответственно, требуется дальнейшая организационная и методическая работа по увеличению их вовлеченности в вакцинопрофилактику. Иммунизация ПКВ13 у пациентов с ТБА, находящихся на 4–5-й ступени терапии, снижает риск развития внебольничной пневмонии как минимум на 28,5%. Вакцинация ПКВ13 может быть дополнительным эффективным инструментом для контроля над симптомами ТБА, в том числе у пациентов, находящихся на терапии ГИБП. Вакцинопрофилактика позволяет нормализовать функциональные показатели респираторной функции у больных ТБА. ПКВ13 хорошо переносится и не вызывает каких-либо значимых аллергических реакций у пациентов с БА.

**Заключение.** Вакцинопрофилактика ПКВ13 является эффективным инструментом снижения риска развития внебольничных пневмоний у пациентов с ТБА, в том числе находящихся на таргетной терапии ГИБП.

**Ключевые слова:** тяжелая бронхиальная астма, вакцинопрофилактика, конъюгированная вакцина

**Для цитирования:** Игнатова Г.Л., Авдеев С.Н., Антонов В.Н., Блинова Е.В. Эффективность вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. *Терапевтический архив.* 2024;96(11):1057–1062. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.203038

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Астма и пневмония, прежде всего вызванная *Streptococcus pneumoniae*, являются самыми распространенными респираторными заболеваниями во всем мире, затрагивающими пациентов всех возрастов [1, 2]. По данным наблюдательных исследований, среди пациентов с астмой зарегистрирована наибольшая распространенность носительства *S. pneumoniae*, которая достигает 45% в исследуе-

мой популяции. Обострение астмы в течение предыдущих 12 мес также может быть связано с повышенным риском колонизации пневмококковой инфекции (ПКИ) [3]. По данным поперечного популяционного исследования более 1000 подростков в Бразилии, частота хронической ПКИ составляет 19%, что коррелирует с обострением астмы в предыдущие 12 мес (отношение шансов составляет 2,89 по сравнению с контролем). Каждая последующая госпитали-

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Игнатова Галина Львовна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: iglign@mail.ru

**Авдеев Сергей Николаевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), вед. науч. сотр. ФГБУ «НИИ пульмонологии»

**Антонов Владимир Николаевич** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования, гл. науч. сотр. Института пульмонологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ

**Блинова Елена Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования, вед. науч. сотр. Института пульмонологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ

✉ **Galina L. Ignatova.** E-mail: iglign@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0877-6554

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

✉ **Vladimir N. Antonov.** ORCID: 0000-0002-3531-3491

**Elena V. Blinova.** ORCID: 0000-0003-2507-5941

## The effectiveness of vaccination against pneumococcal infection in patients with severe bronchial asthma

Galina L. Ignatova<sup>1</sup>, Sergey N. Avdeev<sup>2,3</sup>, Vladimir N. Antonov<sup>1</sup>, Elena V. Blinova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

### Abstract

**Introduction.** The article discusses topical issues of the use of conjugated 13-valent pneumococcal vaccine Prevenar®13 (PCV13) in patients with severe bronchial asthma (SBA), including those receiving targeted therapy with genetically engineered biological drugs (GEBD).

**Aim.** To study the effectiveness of vaccination against pneumococcal infection (PI) in patients with SBA.

**Materials and methods.** The study included 381 patients with SBA. The average age in the study groups was 45.5 (42.0; 52.5) years. All patients underwent clinical and instrumental studies, including spirometry with bronchodilation test. After confirming the diagnosis of BA, the patients were divided into 2 observation groups. Group 1 ( $n=191$ ) consisted of patients undergoing treatment with GEBD. Group 2 included patients with asthma receiving standard therapy, according to the 4th-5th stage according to the criteria of the Global Initiative for Asthma 2022 (Global Initiative for Asthma – GINA). The observation group consisted of 190 patients. In each group, there are subgroups of patients who have been vaccinated against PI and have not been vaccinated for various reasons. The following criteria were used as the main endpoints of observation for 12 months to assess the effectiveness: the number of pneumonia during the observation period, the number of exacerbations of asthma (severe, non-severe), the number of hospitalizations, the duration of exacerbations, the level of control according to the Asthma Control Questionnaire (ACQ5), functional indicators.

**Results.** The coverage of PI vaccination in patients with BA remains quite low, further organizational and methodological work is required to increase their involvement in vaccination. Immunization of PCV13 in patients with SBA at the 4th-5th stage of therapy reduces the risk of community-acquired pneumonia by at least 28.5%. PCV13 vaccination may be an additional effective tool for controlling the symptoms of SBA, including in patients undergoing treatment with GEBD. Vaccination allows to normalize the functional parameters of respiratory function in patients with SBA. PCV13 is well tolerated and does not cause any significant allergic reactions in patients with asthma.

**Conclusion.** PCV13 vaccination is an effective tool for reducing the risk of community-acquired pneumonia in patients with severe bronchial asthma, including those on targeted therapy with genetically engineered biological drugs.

**Keywords:** severe bronchial asthma, vaccine prophylaxis, conjugated vaccine

**For citation:** Ignatova GL, Avdeev SN, Antonov VN, Blinova EV. The effectiveness of vaccination against pneumococcal infection in patients with severe bronchial asthma. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(11):1057–1062. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.203038

зация, связанная с обострением, увеличивает риск пневмококкового носительства [4].

Отличительной чертой астмы является хроническое воспаление дыхательных путей (ДП), опосредованное врожденными и адаптивными механизмами [5, 6], что вызывает дифференцированное повреждение эпителия ДП: утолщение поверхностного эпителия, метаплазию, гиперплазию бокаловидных клеток, повышенную секрецию слизи с измененной плотностью и гипертрофию гладких мышц [7, 8]. Хроническое воспаление верхних ДП, вторичное по отношению к эозинофилам, лежит в основе развития полипозного риносинусита. Данное воспаление также может быть связано с более высоким носительством пневмококка из-за увеличения адгезии бактерий посредством экспрессии рецептора фактора активации тромбоцитов (Platelet-Activating Factor – PAF) [9, 10]. Пневмококк связывается с PAF через фосфорилхолин в его клеточной стенке, обуславливая развитие провоспалительных реакций, активируя иммунные клетки, вызывая хемотаксис эозинофилов, увеличивая проницаемость сосудов, выработку слизи и, в конечном итоге, провоцируя бронхиальную гиперреактивность. Антагонисты PAF представляют собой потенциальную терапию при бронхиальной астме (БА). Исследования *in vitro* показывают, что мыши, не имеющие PAF, относительно защищены от пневмококковой пневмонии. В другом исследовании на основе экспериментальной модели мышей сенсибилизировали интратрахеальной инъекцией овальбумина с целью потенцирования местного аллергического воспаления. При этом концентрация *S. pneumoniae* оказалась увеличена в ответ на аллергическое воспаление, вызванное овальбумином. Соответственно, типы воспаления ДП, наблюдаемые при астме, связаны, по-видимому, с бактериальной адгезией и носительством инфекции [10].

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) связаны с повышенным риском пневмонии у пациентов с респираторными заболеваниями. В то же время они являются основой терапии астмы и могут увеличить риск, изменив микробный пейзаж верхних ДП или предрасполагая к инфекции при наличии носительства [11, 12]. Длительное применение ИГКС может привести к образованию биопленок. Пневмококковые биопленки – это структурированные клеточные агрегаты, наблюдаемые во время колонизации носоглотки *S. pneumoniae*. Функционально биопленки способствуют устойчивости к противомикробным препаратам, а структурная кластеризация клеток облегчает передачу генетического материала [13], что помогает бактериям адаптироваться к местной среде – хорошо зарекомендовавшему себя фактору пневмококковой вирулентности. Как ИГКС, так и вспомогательные вещества в ингаляционных порошках могут влиять на образование биопленки у людей с астмой. Генетическая трансформация и бактериальная устойчивость могут объяснить повышенную пневмококковую вирулентность [14, 15].

Особый интерес представляют пациенты с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА) из-за потенциально высокой смертности в данной популяции и существенного увеличения финансовых затрат [16, 17]. Согласно определению Федеральных клинических рекомендаций ТБА для достижения контроля требует терапии, соответствующей 5-й ступени согласно Глобальной инициативе по бронхиальной астме (Global Initiative for Asthma – GINA), при этом попытки снижения объема контролирующего лечения неизменно приводят к потере контроля симптомов БА или же астма остается неконтролируемой, несмотря на лечение [18]. В настоящее время в терапии ТБА все чаще применяют генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [19–23]. В доступной литературе нет публикаций о влиянии вакцинации против

**Таблица 1. Возрастно-половой состав исследуемых групп****Table 1. Age and gender composition of the studied groups**

Показатель	Группа 1, n=191		Группа 2, n=190	
	вакцинированные, n=61	невакцинированные, n=130	вакцинированные, n=79	невакцинированные, n=111
Возраст, лет, Me (Q1; Q3)	45,4 (42,2; 52,5)	45,7 (42,0; 51,9)	45,2 (42,3; 51,5)	45,4 (42,2; 52,3)
Длительность заболевания, годы, Me (Q1; Q3)	8,2 (7,2; 8,5)	7,8 (7,5; 8,5)	8,1 (7,8; 8,6)	8,5 (7,8; 9,0)
Мужчины, абс. (%)	12 (19,6)	25 (19,2)	23 (29,1)	28 (25,2)
Женщины, абс. (%)	49 (80,4)	105 (80,8)	56 (70,9)	83 (74,8)

ПКИ на течение заболевания у пациентов с ТБА, находящихся на таргетной терапии.

**Цель исследования** – изучить эффективность вакцинации против ПКИ у пациентов с ТБА.

### Материалы и методы

В исследование включен 381 пациент с ТБА, которые находились на 4–5-й ступени терапии по критериям GINA 2022 [19] и проходили лечение или наблюдение в Областном пульмонологическом центре г. Челябинска в 2022–2024 гг. Средний возраст в исследуемых группах составил 45,5 (42,0; 52,5) года. Структура пациентов представлена в **табл. 1**. Всем больным проведены клинические и инструментальные исследования, в том числе спирография на аппарате MIR SPIROLAB I (MIR, Италия) с бронходилатационным тестом с применением 400 мкг сальбутамола.

После подтверждения диагноза БА пациентов разделили на 2 группы наблюдения. Группу 1 (n=191) составили больные, находящиеся на терапии ГИБП. В группу 2 вошли пациенты с БА, получающие стандартную терапию, согласно 4–5-й ступени по критериям GINA 2022. Группу наблюдения составили 190 больных. В каждой группе выделены подгруппы пациентов, прошедших вакцинацию против ПКИ и не прошедших ее по различным причинам.

В качестве основных конечных точек наблюдения на протяжении 12 мес для оценки эффективности использовали следующие критерии: количество пневмоний в течение периода наблюдения, количество обострений БА (тяжелых, нетяжелых), количество госпитализаций, продолжительность обострений, уровень контроля согласно Опроснику по контролю над астмой (Asthma Control Questionnaire – ACQ5), функциональные показатели (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ<sub>1</sub>, форсированную жизненную емкость легких – ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ). В каждом случае проанализирована медикаментозная терапия с оценкой применения ИГКС и системных ГКС (СГКС), а также оценен охват вакцинацией в каждой группе.

Для вакцинопрофилактики использовали конъюгированную 13-валентную пневмококковую вакцину Превенар<sup>®</sup>13 (ПКВ13). Оценивали переносимость иммунизации, регистрировали поствакцинальные осложнения.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics, version 22. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) с указанием 25-го (Q1) и 75-го (Q3) процентилей, а для номинальных данных определяли доли (%). Сравнение количественных показателей проводили с помощью рангового U-теста Манна–Уитни. Для сравнения групп по непрерывным переменным использовали ранговый анализ по Краскелу–Уоллису, по качествен-

ным – критерий  $\chi^2$  Пирсона. Различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты

Как видно из представленной характеристики пациентов, в обеих группах преобладали женщины со средней продолжительностью заболевания 8,3 (7,2; 9,0) года.

Охват вакцинацией в группе 1 составил 31,9% (61 пациент), в группе 2 – 41,5% (79 человек).

Основные клинико-функциональные показатели пациентов до включения в протокол исследования и в процессе наблюдения представлены в **табл. 2**.

Количество развития внебольничных пневмоний до включения в протокол не отличалось ни в одной из подгрупп. Через 12 мес у пациентов, находящихся на таргетной терапии ГИБП и вакцинированных ПКВ13, не зарегистрировано ни одного случая заболевания пневмониями. В то же время в подгруппе невакцинированных количество развития внебольничных пневмоний осталось на прежнем уровне. В группе 2, где пациенты получали стандартную терапию ИГКС и СГКС, в подгруппе вакцинированных зарегистрировано снижение количества пневмоний на 28,5% (4 случая против 14 за последние 12 мес). В подгруппе невакцинированных зафиксирован прирост заболеваемости на 6% (16 случаев против 15 исходно).

Число обострений БА ожидаемо статистически достоверно снизилось у пациентов, находящихся на таргетной терапии (в 9,7 раза – в подгруппе вакцинированных, в 3,3 раза – у невакцинированных). В группе больных на стандартной терапии после пересмотра лечения и мониторинга состояния отмечены снижение обострений в 1,9 раза у вакцинированных лиц и практически отсутствие подобной тенденции у невакцинированных пациентов.

Число обострений коррелировало с уровнем контроля над симптомами БА по ACQ5: у пациентов, находящихся на таргетной терапии, а также у вакцинированных ПКВ13 наблюдался полный контроль в течение всего периода наблюдения. Лица, не прошедшие вакцинацию, показывали частичный контроль над симптомами – средний балл по ACQ5 составил 0,8 (0,6; 1,0). У людей, находящихся на стандартной терапии, контроль не достигнут в течение всего периода наблюдения ни в одной из подгрупп.

Не зарегистрировано госпитализаций по причине обострения БА у лиц группы 1, прошедших вакцинацию, а также в 2,7 раза снизилось количество случаев госпитализаций у неиммунизированных пациентов. В то же время зафиксировано снижение числа госпитализаций у вакцинированных лиц группы 2 при отсутствии тенденции к снижению госпитализаций у невакцинированных.

У пациентов группы 1 достигнуто достоверное снижение дозы СГКС с 5,6 (5,0; 7,5) мг до 0,2 (0,0; 1,25) мг, а в 33%

Таблица 2. Клинико-функциональные показатели пациентов

Table 2. Clinical and functional indicators of patients

Показатель	Группа 1, n=191				Группа 2, n=190			
	вакцинированные, n=61		невакцинированные, n=130		вакцинированные, n=79		невакцинированные, n=111	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
	1	2	3	4	5	6	7	8
Количество пневмоний, n	12	0*	11	10	14	4	15	16
Количество обострений, n	116	12*	218	65*	128	66*	231	212
Количество госпитализаций, n	46	0*	125	46*	111	53*	198	190
Количество дней обострения, Me (Q1; Q3)	7,1 (5,2; 7,5)	2,1* (1,9; 3,0)	7,3 (5,2; 7,6)	3,2 (2,9; 3,5)	7,8 (6,2; 8,0)	5,3 (5,5; 6,1)	7,6 (7,1; 8,0)	7,4 (7,1; 8,2)
Уровень контроля по ACQ5, баллы, Me (Q1; Q3)	3,5 (2,6; 4,0)	0,5* (0,4; 0,6)	3,6 (2,8; 4,0)	0,8* (0,6; 1,0)	3,6 (2,9; 3,9)	2,5 (2,2; 3,0)	3,5 (2,9; 4,1)	3,7 (3,1; 4,2)
ОФВ <sub>1</sub> , %, Me (Q1; Q3)	67,2 (61,3; 71,3)	82,4* (76,6; 91,5)	66,8 (61,5; 70,1)	76,2 (72,4; 80,6)	67,5 (60,8; 72,5)	74,2 (71,1; 76,7)	67,7 (62,1; 68,2)	68,1 (63,1; 68,5)
ФЖЕЛ, %, Me (Q1; Q3)	72,1 (64,2; 74,2)	86,3* (76,1; 88,1)	71,7 (65,2; 73,1)	78,2 (74,6; 80,2)	73,3 (70,4; 75,1)	78,8 (74,2; 79,1)	70,3 (68,7; 72,2)	71,4 (68,8; 72,8)
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %, Me (Q1; Q3)	65,2 (64,2; 66,8)	73,5 (71,2; 75,1)	66,1 (64,2; 67,1)	68,6 (67,1; 69,2)	66,3 (64,2; 68,2)	70,1 (68,3; 72,1)	66,5 (64,2; 67,2)	67,8 (65,3; 68,8)
Доза СГКС, мг, Me (Q1; Q3)	5,6 (5,0; 7,5)	0,2* (0,0; 1,25)	5,2 (5,0; 7,0)	1,2* (0,5; 2,5)	6,8 (5,0; 8,0)	4,2 (4,0; 6,0)	6,9 (5,5; 8,0)	6,9 (5,5; 8,0)

\*p&lt;0,05

случаев – полная отмена ГКС. Подобных результатов не получено в группе 2 наблюдения с тенденцией к снижению дозы СГКС в подгруппе вакцинированных лиц.

ОФВ<sub>1</sub> у пациентов группы 1 ожидаемо статистически достоверно увеличился как в подгруппе вакцинированных (с 67,2 до 82,4%), так и невакцинированных (с 66,8 до 76,2) больных, в то же время с достоверной разницей и внутри подгруппы (82,4% против 76,2%). В группе 2, находящейся на стандартной терапии БА, подобную тенденцию наблюдали только в подгруппе вакцинированных пациентов, а среди невакцинированных функциональные показатели практически не изменялись в течение 12 мес наблюдения.

Все пациенты отметили хорошую переносимость вакцинации, не зарегистрировано каких-либо серьезных нежелательных явлений, в том числе аллергических реакций. У 6 (4,2%) вакцинированных больных отмечено появление головной боли, которая не требовала назначения дополнительной медикаментозной терапии.

## Обсуждение

Охват вакцинацией против ПККИ в исследуемой когорте оказался достаточно низким, несмотря на тяжесть пациентов и длительную планомерную работу по популяризации иммунизации в регионе. В то же время, по данным других исследований, подобная тенденция наблюдается и на мировом уровне с еще меньшим вовлечением пациентов с БА в программы вакцинации. Так, по данным N. Szaicki и соавт. (2021 г.), 93% пациентов не получают ПКВ и только 24% больных знают о необходимости данной вакцинации [24].

Приведенные факты указывают на недостаточную информационную и организационную работу врачей всех специальностей среди пациентов с БА.

В доступной медицинской литературе в настоящее время нет публикаций об оценке эффективности вакцинопрофилактики ПККИ у пациентов с ТБА, находящихся на таргетной терапии ГИБП. Имеющиеся работы касались эффективности вакцинации, в том числе и ПКВ13, среди пациентов с БА, без учета получения ими биологической терапии [25, 26]. С учетом роста популяции таких пациентов подобные исследования имеют существенную практическую значимость. Кроме того, переход на персонализированную медицину требует учета индивидуальных особенностей данной категории больных, особенно в части выбора индивидуальных программ терапевтической тактики [25–30].

Приведенные данные говорят о безусловном положительном вкладе вакцинации против ПККИ в течение ТБА, в том числе и на фоне таргетной терапии. Показана возможность использования иммунизации пациентов как дополнительного инструмента, способствующего контролю над симптомами ТБА, уменьшению числа обострений и снижению нагрузки СГКС. Кроме того, вакцинация конъюгированной ПКВ позволяет добиться улучшения показателей легочной функции у данных пациентов в дополнение к безусловной эффективности таргетной терапии.

## Заключение

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

1) конъюгированная ПКВ13 хорошо переносится больными и не вызывает каких-либо значимых аллергических реакций у пациентов с БА;

2) охват вакцинацией против ПКИ у пациентов с БА остается достаточно низким, соответственно, требуется дальнейшая организационная и методическая работа по увеличению их вовлеченности в вакцинопрофилактику;

3) иммунизация ПКВ13 у пациентов с ТБА, находящихся на 4–5-й ступени терапии GINA, снижает риск развития внебольничной пневмонии как минимум на 28,5%;

4) вакцинопрофилактика позволяет улучшить функциональные показатели легочной функции у пациентов с тяжелым течением БА;

5) вакцинация ПКВ13 может быть дополнительным эффективным инструментом для контроля над симптомами ТБА, в том числе у пациентов, находящихся на терапии ГИБП.

**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.** Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «НПО Петровакс Фарм». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

**Funding source.** This study was supported by NPO Petrovax Pharm, LLC. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГАУЗ ОКБ №3 г. Челябинска (протокол №10 от 29.10.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital №3 (protocol №10 dated from 29.10.2021). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

**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

БА – бронхиальная астма

ГИБП – генно-инженерный биологический препарат

ДП – дыхательные пути

ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид

ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ПКВ13 – 13-валентная пневмококковая вакцина Превенар13

ПКИ – пневмококковая инфекция

СГКС – системный глюкокортикостероид

ТБА – тяжелая бронхиальная астма

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

АСQ5 (Asthma Control Questionnaire) – Опросник по контролю над астмой

GINA (Global Initiative for Asthma) – Глобальная инициатива по бронхиальной астме

PAF (Platelet-Activating Factor) – фактор активации тромбоцитов

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zaidi SR, Blakey JD. Why are people with asthma susceptible to pneumonia? A review of factors related to upper airway bacteria. *Respirology*. 2019;24(5):423-30. DOI:10.1111/resp.13528
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/2024-report>. Accessed: 28.09.2024.
- Sunde RB, Thorsen J, Kim M, et al. Bacterial colonisation of the airway in neonates and risk of asthma and allergy until age 18 years. *Eur Respir J*. 2024;63(1):2300471. DOI:10.1183/13993003.00471-2023
- Cardozo DM, Nascimento-Carvalho CM, Andrade ASS, et al. Prevalence and risk factors for nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae among adolescents. *J Med Microbiol*. 2008;57(Pt. 2):185-8. DOI:10.1099/jmm.0.47470-0
- Canonica GW, Blasi F, Carignano GE, et al. Severe Asthma Network Italy Definition of Clinical Remission in Severe Asthma: A Delphi Consensus. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(12):3629-37. DOI:10.1016/j.jaip.2023.07.041
- Savin IA, Zenkova MA, Sen'kova AV. Bronchial Asthma, Airway Remodeling and Lung Fibrosis as Successive Steps of One Process. *Int J Mol Sci*. 2023;24(22):16042. DOI:10.3390/ijms242216042
- Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol*. 2015;16(1):45-56. DOI:10.1038/ni.3049
- Wu W, Bleecker E, Moore W, et al. Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1280-8. DOI:10.1016/j.jaci.2013.11.042
- van der Sluijs KF, van Elden LJ, Nijhuis M, et al. Involvement of the platelet-activating factor receptor in host defense against Streptococcus pneumoniae during postinfluenza pneumonia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006;290(1):L194-9. DOI:10.1152/ajplung.00050.2005
- Castro-Rodriguez JA, Abarca K, Forno E. Asthma and the Risk of Invasive Pneumococcal Disease: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2020;145(1):e20191200. DOI:10.1542/peds.2019-1200
- Crim C, Calverley PM, Anderson JA, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J*. 2009;34(3):641-7. DOI:10.1183/09031936.00193908
- Kim SH. Risk of Pneumonia Associated With the Use of Inhaled Corticosteroids in Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(6):760-6. DOI:10.4168/aaair.2019.11.6.760
- Walsh D, Bevan J, Harrison F. How Does Airway Surface Liquid Composition Vary in Different Pulmonary Diseases, and How Can We Use This Knowledge to Model Microbial Infections? *Microorganisms*. 2024;12(4):732. DOI:10.3390/microorganisms12040732

14. Chao Y, Marks LR, Pettigrew MM, Hakansson AP. Streptococcus pneumoniae biofilm formation and dispersion during colonization and disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014;4:194. DOI:10.3389/fcimb.2014.00194
15. Welp AL, Bomberger JM. Bacterial Community Interactions During Chronic Respiratory Disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:213. DOI:10.3389/fcimb.2020.00213
16. Levy ML, Bacharier LB, Bateman E, et al. Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2023;33(1):7. DOI:10.1038/s41533-023-00330-1
17. Айсанов З.Р., Курбачева О.М., Емельянов А.В., и др. Бремя заболевания и особенности ведения пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в России: результаты международного наблюдательного исследования. *Терапевтический архив.* 2024;96(3):212-7 [Aisanov ZR, Kurbacheva OM, Emelyanov AV, et al. Burden and management of severe asthma in Russia: results from international observational study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2024;96(3):212-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.03.202625
18. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации Минздрава России. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359\\_2?ysclid=lzr3isl4sa498674396](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2?ysclid=lzr3isl4sa498674396). Ссылка активна на 28.09.2024 [Bronkhial'naia astma. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359\\_2?ysclid=lzr3isl4sa498674396](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2?ysclid=lzr3isl4sa498674396). Accessed: 28.09.2024 (in Russian)].
19. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2022. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports>. Accessed: 28.09.2024.
20. Pelaia C, Crimi C, Vatrella A, et al. Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma. *Front Immunol.* 2020;11:603312. DOI:10.3389/fimmu.2020.603312
21. Howell I, Howell A, Pavord ID. Type 2 inflammation and biological therapies in asthma: Targeted medicine taking flight. *J Exp Med.* 2023;220(7):e20221212. DOI:10.1084/jem.20221212
22. Chan R, Lipworth BJ. Impact of Biologic Therapy on the Small Airways Asthma Phenotype. *Lung.* 2022;200(6):691-9. DOI:10.1007/s00408-022-00579-2
23. Белевский А.С., Ненашева Н.М., Кравченко Н.Ю., и др. Данные Общероссийского регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. *Терапевтический архив.* 2022;94(7):865-71 [Belevskiy AS, Nenasheva NM, Kravchenko NYu, et al. Data from the Russian Severe Asthma Registry (RSAR). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(7):865-71 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.07.201713
24. Czaicki N, Bigaj J, Zielonka TM. Pneumococcal Vaccine in Adult Asthma Patients. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1289:55-62. DOI:10.1007/5584\_2020\_562
25. Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П., и др. Отдаленные результаты клинической эффективности разных схем вакцинации против пневмококковой инфекции и возможный механизм действия вакцинации у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология.* 2018;28(2):193-9 [Protasov AD, Zhestkov AV, Kostinov MP, et al. Long-term clinical efficacy and a possible mechanism of action of different modes of pneumococcal vaccination in asthma patients. *Pulmonologiya.* 2018;28(2):193-9 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2018-28-2-193-199
26. Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Шестакова Н.А. Организация биологической терапии пациентов с тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой в Красноярском крае. *Пульмонология.* 2023;33(1):119-27 [Demko IV, Sobko EA, Kraposhina AYu, Shestakova NA. Organization of biological therapy for patients with severe eosinophilic bronchial asthma in the Krasnoyarsk region. *Pulmonologiya.* 2023;33(1):119-27 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2023-331-119-127
27. Белов Б.С., Сергеева М.С., Тарасова Г.М., Буханова Д.В. Вакцинация в ревматологии: эволюция взглядов на проблему. *Терапевтический архив.* 2017;89(5):83-9 [Belov BS, Sergeeva MS, Tarasova GM, Bukhanova DV. Vaccination in rheumatology: Evolution of views on the problem. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2017;89(5):83-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201789583-89
28. Жестков А.В., Золотов М.О., Лямин А.В., и др. Результаты иммунопрофилактики ВИЧ-инфицированных 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной. *Терапевтический архив.* 2021;93(11):1300-5 [Zhestkov AV, Zolotov MO, Lyamin AV, et al. Results of immunoprophylaxis of HIV-infected patients with 13-valent conjugated pneumococcal vaccine. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(11):1300-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.11.201188
29. Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Струч С.В., Сырочкина М.А. Риск развития внебольничной пневмонии у пациентов с сахарным диабетом. *Терапевтический архив.* 2022;94(3):448-53 [Ignatova GL, Blinova EV, Struch SV, Syrochkina MA. Risk of community acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus: Review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(3):448-53 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.03.201447
30. Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., и др. Эффективность пневмококковой полисахаридной конъюгированной 13-валентной вакцины у медицинских работников. *Терапевтический архив.* 2018;90(11):55-61 [Shpagina LA, Kotova OS, Shpagin IS, et al. Efficacy of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthcare workers. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2018;90(11):55-61 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh2018901155-61

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.08.2024



OMNIDOCTOR.RU



# Эффективность Цитофлавина в медицинской реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста

Е.В. Болотова<sup>✉1</sup>, Т.Ю. Заболотская<sup>1,2</sup>, А.В. Дудникова<sup>1</sup>, Т.И. Фролова<sup>1</sup>, Е.Д. Тарина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучить эффективность Цитофлавина в медицинской реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста после перенесенной пневмонии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), на амбулаторном этапе.

**Материалы и методы.** Выполнено проспективное наблюдательное рандомизированное исследование с участием 66 пациентов, из них 45 – женщины, 21 – мужчины, средний возраст – 66,5±5,1 года, в амбулаторных условиях проходивших медицинскую реабилитацию после перенесенной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, которых разделили на 2 группы, сопоставимые по возрасту и полу. В обеих группах осуществлена стандартизированная комплексная программа реабилитации. Пациентам основной группы дополнительно назначен Цитофлавин по стандартной схеме. Проведено тестирование по шкалам, отражающим физическое состояние, степень астенизации, психоэмоциональный и когнитивный статус (по Шкале Борга, тесту с шестиминутной ходьбой, Шкале астенического состояния, Субъективной шкале оценки астении, Краткой шкале оценки психического статуса, Госпитальной шкале тревоги и депрессии) при поступлении на амбулаторное лечение и при выписке.

**Результаты.** На фоне терапии Цитофлавином у пациентов основной группы отмечена положительная динамика, в частности уменьшение значений Шкалы астенического состояния (86,5 [7,3] vs 56,3 [7,2];  $p=0,00001$ ) и Субъективной шкалы оценки астении (68,6 [14,7] vs 43,6 [12,8];  $p=0,025$ ), улучшение показателей теста с шестиминутной ходьбой (383,3 м [48,2] vs 550 м [32,5];  $p=0,0248$ ) и Шкалы Борга (4,5 [1,32] vs 2,2 [0,52];  $p=0,038$ ), уменьшение выраженности когнитивных нарушений по Краткой шкале оценки психического статуса (26,05 [1,3] vs 28,47 [0,86];  $p=0,0001$ ), улучшение эмоционального фона – снижение уровня тревоги (10,7 [1,25] vs 5,6 [0,81];  $p=0,0001$ ) и депрессии (11,8 [1,48] vs 7,0 [1,24];  $p=0,0001$ ).

**Заключение.** Стандартный курс терапии Цитофлавином в медицинской реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста после перенесенной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, статистически значимо снижает выраженность когнитивных и депрессивных нарушений, утомляемости, улучшает показатели эмоционально-волевой сферы, повышает толерантность к физическим нагрузкам.

**Ключевые слова:** медицинская реабилитация, новая коронавирусная инфекция, Цитофлавин

**Для цитирования:** Болотова Е.В., Заболотская Т.Ю., Дудникова А.В., Фролова Т.И., Тарина Е.Д. Эффективность Цитофлавина в медицинской реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста. Терапевтический архив. 2024;96(11):1063–1068. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.203034

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Астения – это синдром, нарушающий качество жизни пациента и характеризующийся повышенной физической и/или психической утомляемостью со снижением уровня активности. Генез развития астенического расстройства многообразен, а в качестве этиологических факторов астении могут выступать стресс, соматические заболевания, в том числе неврологические и психические, а также различные инфекции [1]. Проблема астенического расстройства приобрела еще большее значение в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [2].

В настоящее время установлено, что неврологические последствия выявляются не только у госпитализированных пациентов с тяжелой формой COVID-19, но и у пациентов с более легкими формами заболевания, у которых могут наблюдаться такие стойкие неврологические симптомы, как головная боль, anosmia, agnosia, а также когнитивные, эмоциональные и поведенческие расстройства [3, 4]. Недавнее исследование показало, что у 1/3 пациентов неврологические или психиатрические симптомы проявляются в течение 6 мес после постановки диагноза COVID-19 [5].

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Болотова Елена Валентиновна** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии №1 фак-та повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: bolotowa\_e@mail.ru

**Заболотская Татьяна Юрьевна** – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии №1 фак-та повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ, врач-терапевт дневного стационара поликлинического отделения для прикрепленного населения ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 им. С.В. Очаповского»

**Дудникова Анна Валерьевна** – канд. мед. наук, врач-терапевт высшей квалификационной категории консультативно-диагностического отделения Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ

**Фролова Татьяна Ивановна** – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО КубГМУ

**Тарина Елена Дмитриевна** – врач-пульмонолог высшей квалификационной категории поликлиники специализированного курсового амбулаторного лечения ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 им. С.В. Очаповского»

<sup>✉</sup>**Elena V. Bolotova.** E-mail: bolotowa\_e@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6257-354X

**Tatiana Yu. Zabolotskaya.** ORCID: 0000-0003-3222-3076

**Anna V. Dudnikova.** ORCID: 0000-0003-2601-7831

**Tatiana I. Frolova.** ORCID: 0009-0005-7711-3817

**Elena D. Tarina.** ORCID: 0009-0003-2063-4561

# The effectiveness of Cytoflavin in the medical rehabilitation of elderly and senile patients

Elena V. Bolotova<sup>✉1</sup>, Tatiana Yu. Zabolotskaya<sup>1,2</sup>, Anna V. Dudnikova<sup>1</sup>, Tatiana I. Frolova<sup>1</sup>, Elena D. Tarina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

<sup>2</sup>Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital, Krasnodar, Russia

## Abstract

**Aim.** Study the effectiveness of Cytoflavin in the medical rehabilitation of elderly and senile patients after pneumonia associated with a new coronavirus infection (COVID-19) at the outpatient stage.

**Materials and methods.** A prospective observational randomized study involving 66 patients (45 women and 21 men, average age 66.5±5.1 years) undergoing outpatient medical rehabilitation after pneumonia associated with COVID-19, divided into 2 groups, comparable in age and gender. A standardized comprehensive rehabilitation program was conducted in both groups. Patients of the main group were additionally prescribed Cytoflavin according to the standard regimen. Testing was carried out on scales reflecting the physical condition, degree of asthenization, psycho-emotional and cognitive status (Borg scale, 6-minute walk test, SHAS-scale, Multidimensional Fatigue Inventory, Mini-mental State Examination, Hospital Anxiety and Depression Scale) upon admission to outpatient treatment and upon discharge.

**Results.** Against the background of Cytoflavin therapy, positive dynamics was observed in patients of the main group in the form of a decrease in the values of SHAS-scale (86.5 [7.3] vs 56.3 [7.2];  $p=0.00001$ ), Multidimensional Fatigue Inventory (68.6 [14.7] vs 43.6 [12.8];  $p=0.025$ ); improvements in TSH (383.3 m [48.2] vs 550 m [32.5];  $p=0.0248$ ) and the Borg scale 4.5 [1.32] vs 2.2 [0.52];  $p=0.038$ ); the severity of cognitive impairment on the Mini-Mental State Examination decreased (26.05 [1.3] vs 28.47 [0.86];  $p=0.0001$ ); the emotional background improved – a decrease in the level of anxiety (10.7 [1.25] vs 5.6 [0.81];  $p=0.0001$ ) and depression (11.8 [1.48] vs 7.0 [1.24];  $p=0.0001$ ).

**Conclusion.** The standard course of Cytoflavin therapy in the medical rehabilitation of elderly and senile patients after pneumonia associated with COVID-19 significantly reduces the severity of cognitive impairment, fatigue and depressive disorders, improves indicators of the emotional and volitional sphere, increases exercise tolerance.

**Keywords:** medical rehabilitation, new coronavirus infection, Cytoflavin

**For citation:** Bolotova EV, Zabolotskaya TYu, Dudnikova AV, Frolova TI, Tarina ED. The effectiveness of Cytoflavin in the medical rehabilitation of elderly and senile patients. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(11):1063–1068. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.203034

Рассматривается несколько механизмов неврологических повреждений при COVID-19, включающих как прямую вирусную инвазию в центральную нервную систему, так и механизмы, не связанные с прямой вирусной инвазией, такие как повреждение эндотелия сосудов, тяжелое периферическое воспаление и протромботическое состояние. Шиповидный белок SARS-CoV-2 связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2, который в избытке экспрессируется в нейронах, астроцитах и олигодендроцитах, что позволяет вирусу проникать в клетки, вызывая митохондриальную дисфункцию. Периферическая воспалительная активность, наблюдаемая в контексте COVID-19, приводит к заметному повышению уровня цитокинов в крови, вызывая цитокин-опосредованное повреждение нервной системы [6]. В исследовании M. Prudencio и соавт. (2021 г.) сообщалось о повышенных уровнях интерлейкина-4 в плазме крови и маркерах повреждения нейронов во внеклеточных везикулах, обогащенных нейронами, у пациентов с неврологическими симптомами. Тем не менее только в немногих исследованиях анализировали биомаркеры у пациентов, проходящих когнитивную оценку [7]. Согласно результатам немногочисленных исследований при проведении магнитно-резонансной томографии у пациентов с COVID-19 после выписки из больницы обнаружены такие признаки, как повышенная интенсивность сигнала и средняя диффузия в таламусе, а также гиперинтенсивность перивентрикулярного белого вещества, расширение периваскулярных пространств в гиппокампе и базальных ганглиях. Приведенные данные могут соответствовать периваскулярному воспалению в гистопатологических исследованиях [8].

Ряд авторов связывают развитие постковидной астении и когнитивных нарушений со специфическим воздействием вируса на нейроны, приводящим к митохондриальной дисфункции, а также к окислительному стрессу (ОС) [9–11]. ОС возникает в результате дисбаланса между свободными радикалами и антиоксидантами, что приводит к повышению уровня свободных радикалов. Увеличение образования веществ, связанных с ОС, таких как

активные формы кислорода и азота, способствует ОС в стенке сосудов головного мозга, усиливая воспалительную реакцию, вызывая тромбообразование, повышение уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6 и 8, фактора некроза опухоли и др.) [12].

В лечении и профилактике когнитивных и эмоциональных нарушений после инфекционного заболевания ведущее значение имеют ранняя активизация пациента, выявление и эффективное лечение сочетанных заболеваний, диета, медикаментозная терапия и психотерапия [13, 14]. С учетом особенностей патогенеза назначение пациентам с постковидной астенией и когнитивными нарушениями препаратов с метаболической энергокоррекцией, антигипоксической и антиоксидантной активностью, в частности Цитофлавина, является обоснованным. Препарат представляет собой комплекс, состоящий из 2 метаболитов: янтарной кислоты – эндогенного внутриклеточного метаболита цикла Кребса, выполняющего в клетках универсальную энергосинтезирующую функцию; инозина – предшественника аденозинтрифосфата и 2 коферментов-витаминов, таких как рибофлавин (витамин В<sub>2</sub>) – активатор сукцинатдегидрогеназы, и никотинамид (витамин РР) – активатор никотинамидзависимых ферментов цикла Кребса. Сбалансированный состав данного препарата позволяет реализовывать целый ряд метаболических эффектов: антигипоксический, антиоксидантный, антиастенический, нейропротективный, противоишемический, а также применять его с положительным эффектом в лечении постинфекционной астении и цереброваскулярных заболеваний у коморбидных пациентов [15, 16].

**Цель исследования** – изучить эффективность Цитофлавина в медицинской реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста после перенесенной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, на амбулаторном этапе.

## Материалы и методы

Проведено проспективное рандомизированное наблюдательное исследование 66 пациентов (средний возраст – 65,9±5,6 года), в том числе 21 мужчины (средний возраст – 67,2±5,2 года) и 45 женщин (средний возраст –

65,3±5,9 года), проходивших медицинскую реабилитацию III этапа на базе поликлиники специализированного курсового амбулаторного лечения (СКАЛ) ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 им. С.В. Очаповского». Пациенты направлены поликлиниками Краснодара через 2 мес после выписки из стационара или амбулаторного лечения, имели лабораторно подтвержденный диагноз COVID-19 в анамнезе, ассоциированный с перенесенной пневмонией. Критерии включения в исследование: лабораторно подтвержденный диагноз COVID-19, сатурация  $SpO_2 \geq 94\%$ , возраст >60 лет. Критерии исключения: наличие в анамнезе черепно-мозговой травмы, декомпенсация соматической патологии, восстановительный период перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, злокачественные новообразования, возраст  $\leq 60$  лет. Курс лечения в поликлинике СКАЛ составил  $21,7 \pm 1,9$  дня. Пациентов рандомизировали на 2 клинические группы. Для исключения субъективности при рандомизации пациентов проводили динамическую рандомизацию методом слепых конвертов: каждому пациенту, соответствующему критериям включения и давшему согласие на участие в исследовании, генератором случайных чисел присваивался номер группы исследования.

Сформированы 2 группы пациентов. Основная группа состояла из 34 человек (средний возраст –  $66,5 \pm 5,1$  года) и получала Цитофлавин с 1-го дня реабилитации. В условиях дневного стационара проводили ежедневные внутривенные капельные инфузии Цитофлавина по 10 мл на 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия 14 дней, а затем продолжали прием препарата по 2 таблетки 2 раза в день. Группу контроля составили 32 пациента, сопоставимые по возрасту и полу. Пациентам обеих групп проведена стандартизированная комплексная программа реабилитации в соответствии с методическими рекомендациями [14] с применением импульсной магнитотерапии, инфракрасной лазеротерапии, курсовых аэробных тренировок с учетом толерантности к физическим нагрузкам, медицинского массажа, рациональной психотерапии в виде занятий с медицинским психологом. Степень нарушения жизнедеятельности, определенная по Шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ), соответствовала 3–4 баллам [8]. Выраженность астении определяли по Шкале астенического состояния (ШАС) и Субъективной шкале оценки астении (MFI-20), которая позволяет количественно оценить субъективное ощущение общей тяжести астении (интегральный показатель), а также степень общей, физической и умственной утомляемости, редукации мотивации и активности. Количественную оценку тяжести симптомов, вызванных физической нагрузкой, определяли по Шкале Борга [17], а оценку толерантности к физическим нагрузкам – при помощи теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ). Эмоциональную сферу исследовали по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), а когнитивный статус – по Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE). Статус пациентов по различным шкалам оценивали при поступлении на реабилитацию и при выписке. Средний курс амбулаторного лечения в поликлинике СКАЛ составил  $21,7 \pm 1,9$  дня.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Значимость различий 2 средних величин при нормальном распределении оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента, а при отклонении от нормального распределения использовали критерий Манна–Уитни. Для оценки статистической значимости различий 2 или нескольких носителейных показателей использовали критерий  $\chi^2$ . Раз-

**Таблица 1.** Клиническая характеристика групп пациентов, поступивших на амбулаторный этап реабилитации

**Table 1.** Clinical characteristics of groups of patients admitted to the outpatient stage of rehabilitation

Показатели	Основная группа (n=34)	Группа контроля (n=32)
Возраст, лет	66,5±5,1	65,5±5,8
Пол, n (мужчины/женщины)	10/24	11/21
Гипертоническая болезнь 2–3-й степени контролируемая, абс. (%)	32 (94)	29 (89)
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	20 (59)	18 (57)
Хроническая сердечная недостаточность I–II стадии, абс. (%)	30 (88)	28 (87)
Хроническая обструктивная болезнь легких, абс. (%)	4 (11)	4 (12)
Ишемическая болезнь сердца (в анамнезе стентирование коронарных артерий), абс. (%)	8 (23)	6 (19)
Ишемическая болезнь сердца (нарушение ритма сердца), абс. (%)	4 (13)	3 (10)
Хроническая болезнь почек, абс. (%)	5 (15)	6 (18)
Ожирение 1–2-й степени, абс. (%)	10 (29)	8 (25)
Атеросклероз сосудов брахоцефальных артерий, абс. (%)	17 (34)	14 (31)
Перенесенный ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака, абс. (%)	4 (11)	6 (18)
Гипотиреоз, абс. (%)	8 (24)	7 (24)
Индекс коморбидности, абс. (%)	4,3 (3–6)	4,2 (3–6)

ницу считали достоверной при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде  $M \pm SD$ .

## Результаты

При поступлении на медицинскую реабилитацию III этапа пациенты предъявляли жалобы на мышечную слабость и боль после незначительной физической нагрузки, снижение выносливости, раздражительность, потребность в дополнительном отдыхе, когнитивные нарушения (ухудшение памяти, нарушения концентрации внимания), психоэмоциональные расстройства (депрессию и тревожность), потерю вкусовых ощущений или обоняния. Все пациенты, обратившиеся в поликлинику на амбулаторный

**Таблица 2.** Динамика показателей тестирования в группах с различной программой реабилитации**Table 2.** Dynamics of testing indicators in groups with different rehabilitation programs

Показатели	Основная группа (n=34)			Группа контроля (n=32)		
	исходно	при выписке	p	исходно	при выписке	p
ШРМ, баллы (SD)	3,4 (0,63)	1,6 (0,51)	0,0001	3,2 (0,42)	2,2 (0,56)	0,1
ТШХ, м (SD)	383,3 (48,2)	550 (32,5)	0,024	380,4 (48,2)	462 (42,8)	0,1
Шкала Борга, баллы (SD)	4,5 (1,32)	2,2 (0,52)	0,018	4,2 (0,42)	3,1 (0,76)	0,1
ШАС, баллы (SD)	86,5 (7,3)	56,3 (7,2)	0,0001	87,1 (6,8)	76,1 (6,3)	0,2
MFI-20, общий балл (SD)	68,6 (14,7)	43,6 (12,8)	0,001	69,3 (17,6)	57 (12,3)	0,1
MMSE, общий балл (SD)	26,05 (1,3)	28,47 (0,86)	0,0001	25,46 (1,91)	26,6 (1,2)	0,09
<i>HADS, баллы (SD)</i>						
Тревога	10,7 (1,25)	5,6 (0,81)	0,0001	11,3 (2,45)	10,1 (1,78)	0,2
Депрессия	11,8 (1,48)	7,0 (1,24)	0,0001	10,1 (1,34)	8,2 (2,34)	0,1

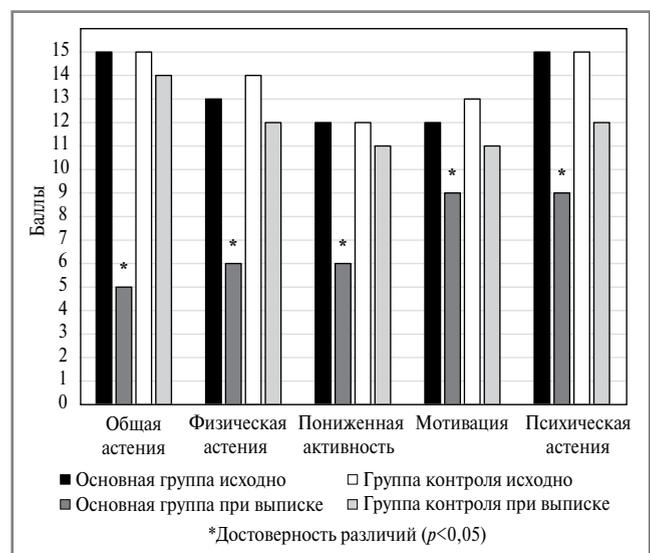
этап реабилитации, имели сопутствующие заболевания. Индекс коморбидности Charlson составлял 4–6. Группы были сопоставимы между собой по полу и возрасту. Клиническая характеристика групп пациентов пожилого и старческого возраста, поступивших на реабилитацию после перенесенной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, представлена в табл. 1.

Объем поражения легких при острой стадии COVID-19 у пациентов в обеих группах был сопоставим и соответствовал 15–40%. Все пациенты для лечения сопутствующих заболеваний постоянно принимали препараты в подобранных дозах (гипотензивные, гипогликемические препараты, статины, пероральные прямые антикоагулянты и дезагреганты), использовали комбинированные дозированные аэрозольные ингаляторы (у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких).

Клинически значимая астения (>50 баллов по MFI-20) выявлена у большинства пациентов обеих групп: 82% – в основной группе, 87% – в группе контроля. Показатели экспресс-диагностики астенического состояния по ШАС у пациентов обеих групп были сопоставимы и соответствовали умеренному уровню (табл. 2).

Согласно данным тестирования с использованием HADS уровень депрессии в основной группе был более высоким, чем в группе контроля (11,8±1,48 балла vs 10,1±1,34 балла соответственно), однако различия были не достоверны (p=0,1). Уровень тревоги у большинства пациентов находился в диапазоне субклинического значения баллов, а статистически значимых различий по исходным показателям в группах сравнения не выявлено. Физическая астенизация или толерантность к физическим нагрузкам при поступлении на амбулаторный этап реабилитации была снижена у всех пациентов и, согласно данным сравнения исходных показателей тестирования по Шкале Борга, результатам ТШХ и ШРМ, находилась на сопоставимом уровне.

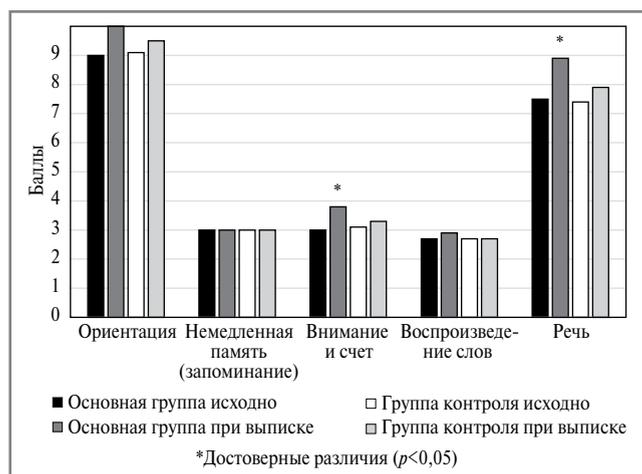
Показатели контрольного тестирования по всем изучаемым шкалам свидетельствовали о более благоприятном результате амбулаторного этапа реабилитации в основной группе пациентов, в программу реабилитации которой включен Цитофлавин по ранее описанной схеме. У всех пациентов данной группы наблюдали повышение выносливости, физической активности и работоспособности, мотивации и положительного настроения, снижение утомляемости, появление интереса к жизни, улучшение эмоционального фона (см. табл. 2). В основной группе пациен-

**Рис. 1.** Динамика регресса показателей по MFI-20 (в баллах).**Fig. 1.** The dynamics of regression of indicators on the MFI-20 scale (in points).

тов, принимавших Цитофлавин, отмечено статистическое улучшение показателей тестирования по HADS: уровень тревожности снизился в 1,9 раза, депрессии – в 1,7 раза.

При поступлении на амбулаторный этап реабилитации уровень астенизации по ШАС в обеих группах оценивали как умеренный (см. табл. 2). К моменту выписки в группе контроля данный показатель уменьшился, но оставался в диапазоне умеренной астении, тогда как в основной группе после окончания курса Цитофлавина астения уменьшилась до слабой степени. Использование Цитофлавина привело к статистически значимому различию в показателях теста MFI-20 до и после лечения. Динамика регресса субшкал, отражающих патологические изменения физического, психологического, когнитивного статуса, общей астении, представлена на рис. 1. Изменения аналогичных показателей в группе контроля не были статистически значимы.

Степень когнитивных нарушений соответствовала умеренным нарушениям у 88% пациентов в основной группе и у 90% в группе контроля. Легкие дементные нарушения (20–24 балла) имели 4 человека в основной группе и



**Рис. 2.** Динамика регресса показателей по MMSE (в баллах).

**Fig. 2.** The dynamics of regression of indicators on the MMSE scale (in points).

3 в группе контроля, но исходно межгрупповых различий не установлено. По окончании курса реабилитации в группе больных, принимавших Цитофлавин, статистически значимо уменьшилась степень выраженности когнитивного дефицита. Большинство пациентов группы контроля улучшили данный показатель, но он оставался на преддементном уровне – 26,6 (1,2) балла.

Динамика субшкал MMSE в анализируемых группах представлена на рис. 2. У пациентов основной группы при выписке наблюдалась положительная динамика субтестов на запоминание, ориентацию, внимание и счет, речь, однако достоверность различий зарегистрирована только по субтесту речь, внимание и счет.

## Обсуждение

Результаты нашего исследования согласуются с данными А.Е. Терешина и соавт. (2021 г.), которые показали положительный эффект парентеральных инфузий Цитофлавина у пациентов, перенесших COVID-19, на II этапе реабилитации. Сравнительное тестирование пациентов 2 групп по ШПМ, HADS, ШАС Л.Д. Малковой, ТШМ выявило статистически достоверное улучшение функционального состояния, эмоционально-волевой сферы, уровня астении и толерантности к физическим нагрузкам у пациентов, получавших Цитофлавин [18].

Сопоставимые с нашими данные также получены в исследовании Л.А. Беловой и соавт. (2023 г.), в котором показаны улучшение когнитивных функций и снижение уровня астении при использовании Цитофлавина у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших COVID-19 [19].

Результаты нашего исследования сопоставимы и с данными исследования А.Л. Персияновой-Дубровой и соавт. (2022 г.), в котором продемонстрированы эффективность нейропротекторной терапии в лечении пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, и целесообразность использования Цитофлавина в программе реабилитации постковидной астении. У пациентов, получавших Цитофлавин парентерально и в таблетированной форме дополнительно к стандартной реабилитационной программе, к 35-му дню реабилитации отмечено стати-

стически значимое уменьшение уровня астении по ШАС в 2,57 раза и MFI-20 в 2,2 раза, достоверно улучшились показатели когнитивной функции по MMSE. Эмоциональный фон по HADS у этих пациентов также достоверно изменился в лучшую сторону [17].

## Заключение

Стандартный курс терапии Цитофлавином в медицинской реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста после перенесенной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, статистически значимо снижает выраженность когнитивных и депрессивных нарушений, утомляемости, улучшает показатели эмоционально-волевой сферы, повышает толерантность к физическим нагрузкам.

**Ограничения исследования.** Отсутствие плацебо-контроля.

**Limitations of the study.** Lack of placebo control.

**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: Е.В. Болотова – концепция статьи, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; Т.Ю. Заболотская – дизайн исследования, статистическая обработка материала, написание статьи; А.В. Дудникова – сбор материала; Т.И. Фролова – сбор материала; Е.Д. Тарина – сбор материала.

**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: E.V. Bolotova – concept of the article, editing, approval of the final version of the article; T.Yu. Zabolotskaya – research design, statistical processing of material, article writing; A.V. Dudnikova – collection of material; T.I. Frolova – сбор материала; E.D. Tarina – сбор материала.

**Источник финансирования.** Исследование проводилось при поддержке компании «Полиса». Спонсор не оказывал влияния на выбор материалов для публикации и интерпретацию результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

**Funding source.** The study was supported by Polisan. The sponsor did not influence the choice of data for publication and interpretation of the results. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ (протокол №71 от 23.11.2018). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee of Kuban State Medical University (protocol №71 dated 23.11.2018). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

**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

ОС – окислительный стресс  
 СКАЛ – специализированное курсовое амбулаторное лечение  
 ТШХ – тест с шестиминутной ходьбой  
 ШАС – Шкала астенического состояния  
 ШРМ – Шкала реабилитационной маршрутизации  
 COVID-19 – новая коронавирусная инфекция

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии  
 MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory) – Субъективная шкала оценки астении  
 MMSE (Mini-Mental State Examination) – Краткая шкала оценки психического статуса

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю. Астенические расстройства. История и современность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):131-6 [Chutko LS, Surushkina SYu. Asthenic disorders. History and modernity. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(6):131-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro2020120061131
- Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 18 (26.10.2023). М. 2023 [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiia 18 (26.10.2023). Moscow. 2023 (in Russian)].
- Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Васкаева Г.Р. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):93-8 [Khasanova DR, Zhitkova YV, Vaskaeva GR. Post-covid syndrome: a review of pathophysiology, neuropsychiatric manifestations and treatment perspectives. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):93-8 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2021-3-93-98
- Altuna M, Sánchez-Saudinós MB, Lleó A. Cognitive symptoms after COVID-19. *Neurol Perspect*. 2021;1:S16-24. DOI:10.1016/j.neurop.2021.10.005
- Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci*. 2021;24(2):168-75. DOI:10.1038/s41593-020-00758-5
- Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol*. 2020;19(11):919-29. DOI:10.1016/S1474-4422(20)30308-2
- Prudencio M, Erben Y, Marquez CP, et al. Serum neurofilament light protein correlates with unfavorable clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19. *Sci Transl Med*. 2021;13(602):eabi7643. DOI:10.1126/scitranslmed.abi7643
- Sun B, Tang N, Peluso MJ, et al. Characterization and Biomarker Analyses of Post-COVID-19 Complications and Neurological Manifestations. *Cells*. 2021;10(2):386. DOI:10.3390/cells10020386
- Камчатнов П.Р., Соловьева Э.Ю., Хасанова Д.Р., Фатеева В.В. Астенические и когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(10):636-41 [Kamchatnov PR, Solov'eva EYu, Khasanova DR, Fateeva VV. Asthenic and cognitive disorders after the COVID-19 infection. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(10):636-41 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2021-5-10-636-641
- Mansell V, Hall Dykgraaf S, Kidd M, Goodyear-Smith F. Long COVID and older people. *Lancet Healthy Longev*. 2022;3(12):e849-54. DOI:10.1016/S2666-7568(22)00245-8
- Huang Y, Pinto MD, Borelli JL, et al. COVID Symptoms, Symptom Clusters, and Predictors for Becoming a Long-Hauler: Looking for Clarity in the Haze of the Pandemic. *medRxiv*. 2021;2021.03.03.21252086. DOI:10.1101/2021.03.03.21252086
- Ким О.В., Маджидова Э.Н., Шарипов Ф.Р. Нейропротекторная терапия при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Российский неврологический журнал*. 2021;26(4):46-9 [Kim OV, Madzhidova YN, Sharipov FR. Neuroprotective therapy in chronic cerebrovascular diseases. *Russian Neurological Journal*. 2021;26(4):46-9 (in Russian)]. DOI:10.30629/2658-7947-2021-26-4-46-49
- Методические рекомендации «Особенности течения long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия». *Терапия*. 2022;1(Приложение):1-47 [Methodological recommendations «Features of long-COVID infection clinical course. Therapeutic and rehabilitation measures». *Terapiya = Therapy*. 2022;1(Suppl.):1-47 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147
- Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 3 (01.11.2022). М. 2022 [Meditsinskaiia reabilitatsiia pri novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiia 3 (01.11.2022). Moscow. 2022 (in Russian)].
- Зуева И.Б. Артериальная гипертония и когнитивные нарушения: возможные механизмы развития, диагностика, подходы к терапии. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):96-100 [Zueva IB. Hypertension and cognitive impairments: Possible mechanisms of development, diagnosis, and approaches to therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2015;87(12):96-100 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh2015871296-100
- Тихонова Е.О., Ляпина Е.П., Шульдьяков А.А., Сатарова С.А. Использование препаратов, содержащих сукцинат, в клинике инфекционных болезней. *Терапевтический архив*. 2016;88(11):121-7 [Tikhonova EO, Liapina EP, Shuldyakov AA, Satarova SA. Use of succinate-containing agents in the treatment of infectious diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(11):121-7 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20168811121-127
- Персиянова-Дуброва А.Л., Матвеева И.Ф., Бубнова М.Г. Шкала Борга в кардиореабилитации: методология и перспективы использования. *Профилактическая медицина*. 2022;25(9):90-6 [Persiyanova-Dubrova AL, Matveeva IF, Bubnova MG. Borg scale in cardiac rehabilitation: methodology and prospects for use. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2022;25(9):90-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed20222509190
- Терешин А.Е., Кирьянова В.В., Решетник Д.А. Коррекция митохондриальной дисфункции в комплексной реабилитации пациентов, перенесших COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8):25-9 [Tereshin AE, Kiriyanova VV, Reshetnik DA. Correction of mitochondrial dysfunction in the complex rehabilitation of COVID-19. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(8):25-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202112108125
- Белова Л.А., Машин В.В., Долгова Д.Р., и др. Оценка эффективности препарата Цитофлавин у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(6):63-71 [Belova LA, Mashin VV, Dolgova DR, et al. Evaluation of the effectiveness of the drug Cytoflavin in patients with dyscirculatory encephalopathy who have undergone a new coronavirus infection. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(6):63-71 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202312306163

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.09.2024



OMNIDECTOR.RU

# Младенческий ботулизм: недооцененная проблема

В.А. Малов<sup>✉1</sup>, В.В. Малеев<sup>2</sup>, В.П. Чуланов<sup>1</sup>, Д.С. Сарксян<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия

## Аннотация

Статья посвящена мало изученной в нашей стране форме ботулизма, регистрируемой исключительно у младенцев. Принципиальное отличие данной формы от наиболее распространенного пищевого ботулизма состоит в том, что младенцы инфицируются путем заглатывания спор с последующим их прорастанием, колонизацией кишечника и выработкой ботулотоксина *in situ*, что приводит к развитию опасных для жизни вялых параличей. С учетом особенностей патогенеза клинические проявления младенческого ботулизма имеют некоторые особенности, что обсуждается авторами. Особое внимание уделяется эпидемиологии и факторам риска развития заболевания. В статье подробно обсуждаются вопросы диагностики и лабораторной верификации этиологии заболевания. Представлены современные данные по лечению младенческого ботулизма.

**Ключевые слова:** ботулизм, младенческий ботулизм, *Clostridium botulinum*

**Для цитирования:** Малов В.А., Малеев В.В., Чуланов В.П., Сарксян Д.С. Младенческий ботулизм: недооцененная проблема. Терапевтический архив. 2024;96(11):1069–1075. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.202999

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

## Infant botulism: an underestimated problem. A review

Valeri A. Malov<sup>✉1</sup>, Viktor V. Maleev<sup>2</sup>, Vladimir P. Chulanov<sup>1</sup>, Denis S. Sarksyian<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

## Abstract

The article is devoted to a form of botulism that has been little studied in our country and is registered exclusively in infants. The fundamental difference between this form and the most common foodborne botulism is that infants become infected by ingestion of spores, followed by their germination, colonization of the intestines and production of botulinum toxin *in situ*, which leads to the development of life-threatening flaccid paralysis. Taking into account the peculiarities of pathogenesis, the clinical manifestations of infant botulism have some features, which are discussed by the authors. Particular attention is paid to the epidemiology and risk factors for the development of the disease. The article discusses in detail the issues of diagnosis and laboratory verification of the etiology of the disease. Current data on the treatment of infant botulism are presented.

**Keywords:** botulism, infant botulism, *Clostridium botulinum*

**For citation:** Malov VA, Maleev VV, Chulanov VP, Sarksyian DS. Infant botulism: an underestimated problem. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(11):1069–1075. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.202999

## Введение

В зависимости от механизма инфицирования и особенностей развития заболевания выделяют несколько форм ботулизма, однако проблема доступности современных лабораторных методов верификации диагноза серьезно ограничивает установление некоторых форм, описанных в последние десятилетия [1–5]. Ботулизм младенцев (БМ) по своей медико-социальной значимости занимает особое место и в настоящее время зарегистрирован во многих стра-

нах мира [6–11], однако в нашей стране пока не получил должного освещения и изучения. Среди причин – не только недоступность в рутинной практике определенных методов исследований, но и недостаточная информированность практикующих врачей как инфекционного профиля, так и смежных дисциплин, прежде всего неврологов.

Собственно, данный факт и побудил нас к написанию работы с целью освещения современных данных и достижений по проблеме ботулизма у младенцев.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Малов Валерий Анатольевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. инфекционных болезней Института общественного здоровья ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: valmalov@list.ru

Малеев Виктор Васильевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., советник дир. по научной работе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии»

Чуланов Владимир Петрович – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней Института общественного здоровья ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Сарксян Денис Сосович – д-р мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ИГМА

✉Valeri A. Malov. E-mail: valmalov@list.ru;  
ORCID: 0000-0002-6157-1654

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

Vladimir P. Chulanov. ORCID: 0000-0001-6303-9293

Denis S. Sarksyian. ORCID: 0000-0003-3014-6468

## История проблемы

Впервые словосочетание «ботулизм и младенцы» использовано в 1976 г. [12]. При наблюдении двух младенцев 2- и 3-месячного возраста в клинике калифорнийского университета, у которых помимо характерной для ботулизма неврологической симптоматики в стуле также обнаружены ботулинические нейротоксины (БТ), авторы заключили, что ботулизм у младенцев, вероятно, встречается чаще, чем мы его диагностируем. Данная работа побудила провести архивный поиск историй болезней с диагнозом ботулизма у детей младшего возраста в клинике Стэнфордского университета в Сан-Франциско [13]. Документально установлено, что первое упоминание о ботулизме у младенца относится к 1931 г. В силу ограниченных знаний о формах ботулизма установленный случай заболевания у ребенка 3,5 мес в записях обозначен как «подозрение на ботулизм», а окончательным диагнозом стал «энцефалит». Ретроспективный анализ всех обстоятельств данного случая свидетельствовал о типичном течении ботулизма, и, более того, в стуле ребенка обнаружен рост *Clostridium botulinum*, что более чем достаточно и убедительно для верификации диагноза, но в силу возраста ребенка посчитали это невозможным. Уже в последующих исследованиях многие авторы отмечали, что под маской необъяснимых случаев гипотонии у младенцев с поражением черепно-мозговых нервов (ЧМН) и так называемого синдрома вялого ребенка вполне может скрываться ботулизм.

## Актуальность

БМ – уникальная форма заболевания, принципиальное отличие которой от пищевого ботулизма состоит в том, что споры *C. botulinum*, попав в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), прорастают в вегетативные формы и колонизируют слизистую оболочку толстого кишечника, вырабатывая БТ *in situ* с последующей его абсорбцией и системным нейротоксическим действием. Данная форма ботулизма регистрируется у детей в возрасте от 6 дней до 12 мес (наиболее часто – в возрастном диапазоне от 2 до 6 мес).

Хотя БМ подобно другим формам ботулизма является потенциально опасным для жизни заболеванием, многочисленные публикации свидетельствуют, что большинство госпитализированных пациентов с БМ выживали даже без использования противоботулинических сывороток (ПБС), получая лишь поддерживающую терапию. В то же время многие авторы отмечают, что у пациентов с БМ даже при относительно удовлетворительном и стабильном состоянии в считанные часы может произойти остановка дыхания. Более того, имеются наблюдения, свидетельствующие о возможной роли БМ в развитии синдрома внезапной детской смерти [14]. Эти данные свидетельствуют о недостаточности наших представлений относительно распространенности и летальности при БМ, что еще больше актуализирует данную проблему.

## Этиология

*C. botulinum* – облигатная анаэробная грамположительная эндоспорообразующая палочка, имеющая убиквитарное распространение и обнаруживаемая в почве, воде, содержимом кишечника животных, птиц, обитателей водной среды. Несмотря на повсеместное распространение, споры *C. botulinum*, как правило, не представляют угрозы для здоровья людей, если только они не прорастают в вегетативные клетки, продуцирующие нейротоксин, что может наблюдаться исключительно при некоторых формах ботулизма, в том числе при БМ [5, 15].

*C. botulinum* отличаются большим генетическим разнообразием и в настоящее время на основании филогенетического анализа, биохимических и серологических характеристик подразделяются на 3 основные группы. Другие представители рода *Clostridium*, кроме *C. botulinum* (*C. baratii*, *C. butyricum*, *C. argentinense*), также способны продуцировать БТ, составляют группы IV, V и VI. Будучи полифилетическим таксоном, *C. botulinum* классифицируются исключительно по их способности продуцировать БТ, которые являются ключевым фактором вирулентности [16]. На основе нейтрализации специфическими антисыворотками описано как минимум семь «классических» серотипов БТ, которые имеют буквенное обозначение А, В, С, D, E, F и G, и свыше 40 подтипов, различающихся на основе аминокислотных последовательностей белков. Подтипы одного и того же серотипа могут различаться по биологической активности [17]. Несмотря на такое разнообразие, все БТ имеют схожую структуру и механизм действия.

Почти все случаи БМ бывают обусловлены серотипами А и В, и только в отдельных случаях – другими серотипами [4, 11, 18]. Пока остается до конца непонятным феномен особенностей преимущественного географического распространения спор, продуцирующих различные серотипы БТ и вызывающих разнообразные формы ботулизма [19]. США являются страной с наиболее высоким уровнем заболеваемости с лабораторно подтвержденными случаями БМ [20].

## Эпидемиология

Обязательным условием развития БМ является поступление спор *C. botulinum* в ЖКТ с их последующей вегетацией, колонизацией слизистой оболочки толстого кишечника и выработкой *in situ* БТ. Как показывают исследования, количество спор, способных колонизировать кишечник, невелико и составляет порядка 10–100 микробных клеток. Исключительное значение спор в развитии заболевания подтверждается тем, что БТ никогда не обнаруживался в продуктах, которые употреблял ребенок, тогда как в кале определяются и споры, и вегетативные формы *C. botulinum*, и сам БТ. Именно факт инфицирования спорами клостридий затрудняет точное установление факторов их «доставки» в организм младенцев. Данная проблема продолжает широко обсуждаться в специальной литературе, однако в большинстве случаев источник поступления спор остается не установленным.

Традиционно к числу наиболее значимых источников спор относят мед, что основывается на исследованиях 1970–1980-х годов как в США, так и в некоторых странах Европы [21, 22]. По этим данным, в 15–20% случаев развития БМ предшествовало употреблению меда, а около 1/4 проб меда оказались положительными на споры *C. botulinum*. В качестве факторов передачи спор рассматривались и другие продукты, в частности молочные сухие смеси, настои трав (ромашка, анис, мята, цветы липы и др.). Споры *C. botulinum* обнаружены и в кукурузном сиропе, что потребовало изменения технологии его приготовления. Мед до сих пор продолжает привлекать внимание исследователей, хотя его значение не столь велико. Так, в работе В. Маikanov и соавт. [23] при использовании метода полимеразной цепной реакции гены токсинов *C. botulinum* обнаружены только в одной пробе из 197 образцов меда, взятых в различных районах Казахстана. Интересные данные приводятся в работе А. Vamumin и соавт. [24], проведенной в Саудовской Аравии, в которой мед «считается чудодейственным лекарством, которое решает широкий спектр проблем...», а потому используется исключительно

широко, в том числе и у младенцев, что не соотносится с числом случаев БМ.

Факторами инфицирования спорами также могут служить бытовая и почвенная пыль. Показано, что проживание в зонах с высоким запылением воздуха (вблизи строек, ферм и т.д.) или работа родителей в условиях постоянного контакта с почвой может служить фактором заноса спор в жилые помещения с последующим риском их заглатывания младенцами [25]. Высокий уровень грунтовых вод, щелочноземельные почвы благоприятны для роста и накопления спор *C. botulinum*. Домашние питомцы также могут служить фактором заноса спор в жилые помещения. Младенцы, проживающие в сельской среде, подвергаются более высокому риску инфицирования. Существует мнение, что в случаях, когда источник инфицирования не идентифицируется, развитие заболевания обусловлено заглатыванием спор, находящихся на микроскопических частицах пыли. В частности, это может быть реализовано путем вдыхания инфицированной пыли с последующим прилипанием спор к слюне и их проглатыванием.

БМ регистрируется исключительно в виде спорадических случаев и никогда не бывает связан со случаями пищевого ботулизма в семьях.

### Факторы риска

Помимо поступления спор в ЖКТ младенца для развития заболевания необходимы дополнительные факторы и условия, которые определяют риски развития. БМ развивается исключительно у детей в возрастном диапазоне от менее 1 нед до 1 года, но чаще до 6 мес (в среднем  $3,8 \pm 2,2$  мес) [20]. Хотя речь идет о младенческом возрасте, течение беременности, роды, коморбидный фон, пол ребенка не влияют на риск развития заболевания.

Роль грудного вскармливания до конца не ясна. Отмечается, что у детей на искусственном вскармливании БМ развивается в более раннем возрасте. Анализ публикаций показывает, что большая часть заболевших находилась на грудном вскармливании.

Пристальное внимание в настоящее время уделяется функциональному состоянию ЖКТ. Такие факторы, как несовершенство кишечной микробиоты у младенцев, временное ее нарушение, связанное с отлучением от грудного молока, антибактериальная терапия представляют серьезный риск колонизации *C. botulinum* слизистой оболочки толстого кишечника [15, 26]. Установлено, что сформированная индигенная микрофлора кишечника способна эффективно блокировать размножение *C. botulinum* и снижать абсорбцию нейротоксинов [19, 27]. В качестве аргументации обычно приводится сравнительная характеристика микробиологии кишечного содержимого младенцев, находящихся на естественном и искусственном вскармливании. Еще одной отличительной чертой является то, что у младенцев при естественном вскармливании заболевание развивается более медленно в отличие от младенцев на искусственном вскармливании, у которых, кроме того, возможно молниеносное течение заболевания.

Благоприятным условием прорастания спор *C. botulinum* в кишечнике являются запоры, хотя в случае БМ бывает сложно дифференцировать запор как фактор риска и один из ранних признаков заболевания, учитывая более постепенное прогрессирование БМ.

### Патогенез

Независимо от того, о какой форме ботулизма идет речь, ключевым звеном в патогенезе развития заболевания

неизменным остается БТ. Механизмы действия БТ подробно рассмотрены в ряде работ и не проявляют какую-либо специфичность при БМ [3, 17, 28], кроме более постепенного развития ботулинической интоксикации вследствие пролонгированной эндогенной выработки нейротоксина, его абсорбции и системного действия. В эксперименте на мышцах показано, что абсорбция введенных в петли кишечника БТ происходит в течение 20–60 мин [29]. Считается, что первые клинические проявления заболевания могут отмечаться уже спустя 18–36 ч после инфицирования спорами.

Прорастание спор и выработка БТ происходят в толстом кишечнике ввиду наиболее оптимальных микробиологических условий, откуда абсорбируется в кровь и лимфатические сосуды с последующим системным распространением, необратимым связыванием с холинергическими рецепторами на пресинаптических клеточных мембранах, вызывая вялый паралич [19]. Именно ингибирование высвобождения нейротрансмиттеров в нервных окончаниях занимает центральное место в парадигме действия БТ. Все типы БТ имеют идентичный механизм действия, включающий следующие этапы:

- 1) связывание с пресинаптической мембраной нервных окончаний;
- 2) интернализация посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза;
- 3) транслокация легкой цепи в цитозоль после восстановления дисульфидной связи с активацией L-металлопротеазного домена;
- 4) селективный протеолиз soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptors (SNARE) белков с последующей блокадой высвобождения нейротрансмиттера и развитием паралича.

Различные типы БТ взаимодействуют с конкретными целевыми компонентами комплекса SNARE белков: БТ типов А, С и Е нацелены на SNAP-25; тип С дополнительно действует на синтаксин, а типы В, D, F и G – на везикуло-ассоциированный мембранный протеин (VAMP) или синаптобrevин [30]. Расшифровка внутриклеточных эффектов БТ, как показывают исследования, открывает перспективы в разработке принципиально новых подходов в терапии ботулизма [31].

В то же самое время накапливается все больше свидетельств наличия центрального действия БТ, хотя механизм остается неясным. БТ представляет собой достаточно крупный молекулярный комплекс, что препятствует его проникновению через гематоэнцефалический барьер. В эксперименте на животных и на клиническом материале показана возможность ретроградного аксонального транспорта БТ подобно столбнячному токсину [32].

Поскольку продукция БТ происходит *in situ* в месте колонизации бактерий, он достаточно часто (в 87% случаев) обнаруживается в стуле младенцев вместе с положительными результатами бактериологического исследования, тогда как в сыворотке крови вероятность его обнаружения не превышает 28% [29]. Примечательно, что преимущественно БТ обнаруживается в сыворотке крови в течение нескольких дней с момента появления первых симптомов заболевания, тогда как в стуле токсигенные клостридии и сами токсины могут присутствовать до 100 и более дней. При этом отмечается, что концентрация БТ в сыворотке крови находится на крайне низких значениях, нередко граничащих с порогом чувствительности биологической пробы на мышцах, несмотря на высокие значения в копрофильtrate.

## Клиническая картина<sup>1</sup>

Клинические наблюдения показывают широкий спектр манифестации заболевания у младенцев: от легких проявлений с постепенным дебютом до тяжелых, быстро прогрессирующих форм, требующих искусственной вентиляции легких. Как уже отмечалось, характер питания в определенной степени влияет на возраст заболевших и динамику прогрессирования клинической картины. Как и при пищевом ботулизме, наиболее тяжелые формы отмечаются у пациентов с заболеванием, вызванным БТ типа А. В то же самое время БМ имеет более замедленную динамику, чем пищевая.

Точно определить продолжительность инкубационного периода при БМ бывает крайне сложно. Считается, что в большинстве случаев он не бывает менее 3 дней. Случаи, когда колонизация бактерий и выработка токсина происходят в более короткие сроки, характеризуются молниеносным течением [33, 34].

Фактически все отмечают, что одним из первых признаков БМ является запор, наблюдающийся у 95% заболевших и характеризующийся отсутствием стула в течение 3 и более дней, за которым следует синдром общей ботулинической интоксикации, проявляющийся общей слабостью, вялостью, сонливостью, гипотонией, снижением активности. Временной интервал между появлением запора и развитием общей ботулинической интоксикации составляет в среднем 11 дней<sup>2</sup>. Столь пристальное внимание к появлению запора как одному из ранних симптомов БМ обусловлено, вероятно, близостью мышечного слоя кишечника к месту продукции токсина.

По классическим представлениям, ботулизм характеризуется развитием симметричного нисходящего паралича. На ранних стадиях прогрессирования заболевания типичны общая слабость, гипотония, снижение активности, слюнотечение, нарушение тембра голоса, слабые плач и сосание. Последнее может ошибочно трактоваться как снижение аппетита. При попытке кормления такие дети не могут сомкнуть губы вокруг соска.

К ранним признакам БМ относится поражение мышц головы, лица и ротоглотки, что приводит к бульбарному параличу. Ввиду слабости мышц шеи ребенок не может удерживать головку в вертикальном положении (признак, идентичный «синдрому вялого ребенка»).

Полное разгерметизирование клинической картины, обычно наблюдаемое в течение 1–2 нед с момента заболевания, включает последовательное развитие параличей ЧМН, симметричный нисходящий вялый паралич проксимальных и далее дистальных мышц конечностей. При дальнейшем прогрессировании заболевания поражаются дыхательные и диафрагмальные мышцы, что приводит к дыхательной недостаточности и остановке дыхания.

Важно отметить, что даже на стадии восстановления двигательной активности полной нормализации нейромышечной передачи не происходит и младенцы остаются очень чувствительными к некоторым факторам, способным нарушать работу синапсов, что может приводить к внезапной остановке дыхания или появлению признаков дыхательной недостаточности. К числу таких факторов относят прием аминогликозидных антибиотиков, фиксацию положения ребенка во время проведения люмбальной пункции. Установленный факт возможной внезапной остановки дыхания при БМ привлек внимание педиатров к возможной связи ботулизма с синдромом внезапной детской смерти [30].

На более поздних стадиях заболевания у 1/4 больных отмечаются вегетативные нарушения, такие как паралич мочевого пузыря, паралитическая непроходимость кишечника, вариабельность сердечного ритма и артериального давления.

Лихорадка при БМ, как правило, отсутствует, за исключением случаев развития вторичной инфекции. Как и при пищевом ботулизме, отсутствуют нарушения в чувствительной сфере.

До начала использования ПБС при естественном течении заболевания восстановление двигательной активности происходит медленно, в течение нескольких месяцев. Как представлено в прекрасном ретроспективном исследовании первого документированного случая ботулизма у младенцев [13], ребенок не мог самостоятельно сидеть около года. Использование противоботулинического иммуноглобулина человека (Human Botulism Immune Globulin for the Treatment of Infant Botulism; BIG-IV, или BabyBIG®) существенно ускорило реконвалесценцию. Восстановление клинических признаков и симптомов заболевания происходит в порядке, обратном их проявлению. Вегетативные функции восстанавливаются последними.

Прогноз обычно хороший при обеспечении надлежащего ухода и поддерживающей терапии. Летальность составляет менее 2% (из числа зарегистрированных случаев).

## Осложнения

Одним из наиболее грозных осложнений является остановка дыхания с вторичным гипоксическим поражением головного мозга, что может иметь серьезные отдаленные последствия. К числу наиболее частых осложнений относятся вторичные инфекции: средний отит, аспирационная пневмония, инфекция мочевыводящих путей, сепсис. В целях исключения повышенного риска развития бактериальных инфекций не следует на постоянной основе оставлять сосудистые и мочевые катетеры и назогастральные зонды. Имеется описание развития даже токсического мегаколона вследствие толстокишечного стаза.

## Дифференциальная диагностика

Ввиду неспецифической клинической картины в дебюте заболевания своевременная диагностика затруднена и требует исключения целого ряда заболеваний инфекционной, генетической, токсической, метаболической природы, при которых развивается выраженная депрессия нейромышечной активности, гипорефлексия, поражение ЧМН [35, 36]. Именно в силу необходимости проведения дифференциальной диагностики с широким кругом болезней младенцев диагноз БМ устанавливается либо поздно, либо вообще пропускается. В крупных клинических исследованиях отмечается, что в 5–6% диагноз БМ не подтверждается.

## Лабораторная диагностика

БМ, будучи необычной по механизму развития формой заболевания, требует новых, более современных методов подтверждения диагноза. Более того, учитывая широкий круг дифференциальной диагностики, требуется проведение специальных исследований, исключающих альтернативные диагнозы [35]. Считается, что для подтверждения диагноза БМ требуется обнаружение БТ в биологических средах больного (сыворотке крови, копрофильtrate), что

<sup>1</sup>В данном разделе мы не ставили перед собой задачу описания вариантов дебюта и развития БМ, а даем лишь общую клиническую характеристику.

<sup>2</sup>Как отмечалось ранее, учитывая временной интервал между появлением запора и развитием общей ботулинической интоксикации, бывает сложно дифференцировать запор как фактор риска развития БМ либо как один из первых клинических симптомов.

является более предпочтительным, и/или обнаружение токсигенных клостридий в образцах стула.

Биологическая проба на мышках с тестом нейтрализации токсина, несмотря на определенные недостатки, остается «золотым стандартом» подтверждения любой формы ботулизма. Нижний порог чувствительности оценивается в 5–10 пг/мл БТ. Наиболее оптимальным материалом исследования при БМ служит стул, в котором наиболее часто и в более высоких концентрациях (в сравнении с сывороткой крови) обнаруживается БТ. К числу недостатков проведения биопроб относятся: длительность исследования, стоимость, специфические условия проведения, требующие специализированного оборудования и обученного персонала.

Ввиду того, что БТ в сыворотке крови нередко присутствует в критически низких концентрациях, существует необходимость в разработке новых, доступных высокочувствительных методов обнаружения токсина. В настоящее время имеются разработки, основанные на определении специфической эндопероксидазной активности БТ, не только показывающие более высокую чувствительность, чем биопробы на мышках, но и требующие значительного меньшего времени проведения самого анализа [29].

В качестве еще одного критерия диагноза БМ обсуждается обнаружение в кале *S. botulinum* или других клостридий (*S. butyricum* и *S. baratii*), продуцирующих БТ. Недостатком использования классического культурального метода является его продолжительность. В качестве альтернативного может быть использован метод полимеразной цепной реакции на выявление генов, кодирующих выработку БТ в копрофильtrate. Хотя получены вполне удовлетворительные результаты по чувствительности и специфичности метода, они указывают только на наличие генов, а не активной формы самого токсина, что, строго говоря, может приводить к ошибочному заключению. Так, в ранее проведенном исследовании по диагностике БМ [37] показано, что *S. botulinum* могут обнаруживаться в кале младенцев при отсутствии клинической картины самого заболевания. В частности, в группе из 87 младенцев контрольной группы *S. botulinum* выделена у 3 здоровых младенцев и 9 младенцев с неврологической патологией, не связанной с ботулизмом. Данный факт свидетельствует о необходимости для подтверждения БМ не только выделения токсигенных клостридий из кала и/или обнаружения активной формы токсина, но и наличия у младенца соответствующей клинической картины.

В литературе также обсуждается использование метода электромиографии, при которой могут выявляться некоторые паттерны, характерные для ботулизма, однако данное исследование может быть более полезным в дифференциальной диагностике БМ с миопатиями.

## Лечение

Ключевое место в лечении ботулизма традиционно занимает поливалентная лошадиная ПБС. Однако когда в 1970-х годах описали БМ, от использования гетерологических сывороток у детей старались воздерживаться ввиду отсутствия доказанной безопасности и эффективности, и основными принципами ведения таких пациентов являлись поддерживающая терапия, тщательный уход и питание. Длительность госпитализаций при тяжелом течении заболевания могла достигать нескольких месяцев [38].

Рост числа случаев БМ потребовал разработки специфической терапии для младенцев, на что ушло почти полтора десятилетия, и 23 октября 2003 г. в США лицензировали человеческий противоботулинический иммуноглобулино-

вый препарат для внутривенного введения (BIG-IV) для лечения ботулизма типов А и В исключительно у младенцев. Препарат показал высокую эффективность при практическом отсутствии нежелательных эффектов. К числу важных преимуществ данного препарата перед ПБС относится более длительный период полувыведения, который составлял 28 дней. Использование BIG-IV снижало продолжительность стационарного лечения с 5,7 до 2,6 нед, длительность нахождения в отделении интенсивной терапии – с 27 до 9 дней, продолжительность зондового или парентерального питания – на 6,4 нед и в конечном итоге сокращает суммарную стоимость лечения таких пациентов [39]. BIG-IV вводится внутривенно в течение 1 ч в максимально ранние сроки заболевания в дозе 50 мг/кг массы тела. Каждая доза содержит не менее 15 МЕ нейтрализующих антител против токсина типа А и 4 МЕ против токсина типа В. Данный препарат доступен для использования прежде всего на территории США и в некоторых странах Европы, серьезным ограничением более широкого его использования является стоимость.

Таким образом, в настоящее время в большинстве стран мира самыми доступными препаратами специфического лечения БМ являются различные формулы ПБС, которые рассматриваются как альтернатива использованию BIG-IV. В Российской Федерации, в частности, повсеместно используется трехвалентная ПБС, специфическая в отношении серотипов БТ А, В и Е. В европейских странах наиболее часто используются семивалентная (А, В, С, D, E, F, G) и трехвалентная (А, В и Е) антисыворотки. В литературе обсуждается относительная безопасность и эффективность гетерологических ПБС, однако их применение может быть спорным по ряду причин. Во-первых, это потенциальный риск побочных и неблагоприятных реакций (анафилактический шок, сывороточная болезнь, синкопальные состояния); во-вторых, пожизненная сенсibilизация организма к лошадиным белкам; в-третьих, короткий период полувыведения. В целях снижения сенсibilизации организма лошадиными белками семивалентная ПБС содержит только следы интактных лошадиных иммуноглобулинов и в основном состоит из фрагментов Fab, что сокращает их период полувыведения до 7 дней. Соответственно, короткий период полувыведения может нести риски рецидивов заболевания.

Хотя в настоящее время не проводилось рандомизированных контролируемых исследований по безопасности использования гетерологических ПБС у младенцев, тем не менее нередко допускается возможность их применения при БМ. Так, в частности, в Аргентине в период с 1993 по 2007 г. проведено обсервационное ретроспективное продольное исследование 92 лабораторно подтвержденных случаев БМ [40]. У пациентов, получивших ПБС, отмечено сокращение продолжительности госпитализации на 23,9 дня, пребывания в отделении интенсивной терапии – на 11,2 дня, искусственной вентиляции легких – на 11,1 дня, зондового питания – на 24,4 дня при отсутствии серьезных побочных эффектов. Достаточно высокая терапевтическая эффективность препаратов ПБС продемонстрирована и в ряде других работ [11, 41].

Как правило, при анализе эффективности и безопасности ПБС не проводится сравнительный анализ нейтрализующей способности антител различных препаратов, оптимальных доз, способа и методики их введения, хотя эти вопросы представляются достаточно существенными для клинической практики. Суммируя имеющиеся данные, сделать однозначное заключение о целесообразности применения ПБС при ботулизме у младенцев нельзя [42]. Определенные риски побочных и нежелательных эффектов

существуют. Именно по этой причине сегодня идут исследования по разработке принципиально новых форм противоботулинических препаратов [43, 44].

Еще одним важным практическим аспектом в лечении БМ является целесообразность использования антибактериальных препаратов (АБП). Известно, что БТ накапливается в цитоплазме бактерий и высвобождается при их аутолизе, что может приводить к утяжелению неврологической симптоматики [45]. Кроме этого, АБП, усугубляя нарушения микроэкологии кишечной флоры, могут способствовать избыточному росту *C. botulinum*. Особо оговаривается нежелательность использования аминогликозидных антибиотиков, которые, как показано, снижают высвобождение ацетилхолина в нервных окончаниях, усугубляя нейромышечную блокаду, что может приводить к дыхательной недостаточности. В этой связи использование АБП, к которым чувствительны клостридии, нецелесообразно ввиду риска ухудшения клинического состояния. Показанием к применению АБП при БМ могут быть только вторичные бактериальные инфекции (пневмония, средний отит, инфекции мочевыводящих путей), но только не препараты аминогликозидного ряда. Как показано многими исследованиями, антибактериальная терапия с целью эрадикации *C. botulinum* нецелесообразна ввиду ее безуспешности.

### Прогноз

При отсутствии серьезных осложнений прогноз считается благоприятным с полным клиническим выздоровлением. Летальность в США (с учетом использования BIG-IV) – менее 1%. Процесс восстановления обычно протекает без рецидивов и при отсутствии специфического лечения составляет 1–2 мес. При заболевании, вызванном серотипом А, реконвалесценция протекает более длительно.

Поскольку БТ связывается необратимо, восстановление нейромышечной передачи происходит вследствие ультра терминального отрастания новых двигательных концевых пластинок с реиннервацией мышечных волокон. Данный процесс продолжается даже при частичном восстановлении функции и может занимать несколько недель [46]. Как показывают некоторые исследования, восстановление функции диафрагмальной мышцы происходит в более ранние сроки, чем периферических мышц.

### Заключение

Ботулизм у младенцев представляет собой редкую, но потенциально опасную форму заболевания. Его специфические черты: во-первых, БМ регистрируется исключительно у детей до 1 года; во-вторых, споры *C. botulinum*, попадая в ЖКТ, прорастают, колонизируют слизистую оболочку тол-

стого кишечника, где и происходит выработка нейротоксина с последующей его абсорбцией и системным действием. В последние годы по мере того как совершенствуются методы лабораторной диагностики, случаи БМ зарегистрированы фактически на всех континентах, что свидетельствует об очевидной недооцененности данной проблемы. Требуется информированность практических врачей об особенностях клинического течения БМ, принципах его диагностики и схожих по клинической картине заболеваний. Даже в таком регионе, как Калифорния (США), откуда пошло изучение БМ и в котором до сих пор регистрируется наибольшее число заболевших, в период с 1992 по 2015 г. примерно у 6% пациентов, получивших препарат BIG-IV, диагноз ботулизма не подтвержден [36]. Анализ неподтвержденных случаев позволил определить 76 заболеваний, имитирующих клиническую картину БМ.

В отечественной литературе мы нашли одно клиническое наблюдение [6] случая ботулизма у 8-месячного ребенка. В нем двукратная биопроба с кровью пациента дала положительный результат, однако не уточняется серотип выявленного ботулотоксина. Кроме этого, авторы не акцентировали внимание читателей на дозе, способе и методике введения ПБС, которая введена однократно. На наш взгляд, эти данные исключительно важны, учитывая, что это пока единственное опубликованное клиническое наблюдение БМ в нашей стране.

**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

АБП – антибактериальный препарат  
БМ – ботулизм младенцев  
БТ – ботулинические нейротоксины  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ПБС – противоботулиническая сыворотка

ЧМН – черепно-мозговые нервы  
BIG-IV, или BabyBIG® (Human Botulism Immune Globulin for the Treatment of Infant Botulism) – человеческий противоботулинический иммуноглобулиновый препарат для внутривенного введения

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ибатуллин Р.А., Магжанов Р.В. Случай ятрогенного ботулизма при ботулинотерапии в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2018;90(11):102-4 [Ibatullin RA, Magjanov RV. Case of iatrogenic botulism after botulinotherapy in clinical practice. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(11):102-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh20189011102-104
- Малов В.А., Малеев В.В., Покровский В.И. Ботулинотерапия и ятрогенный ботулизм: взгляд инфекциониста на проблему. *Инфекционные болезни*. 2019;17(4):55-61 [Malov VA, Maleyev VV, Pokrovsky VI. Botulinum toxin therapy and iatrogenic botulism: view of an infectious disease specialist. *Infectious Diseases*. 2019;17(4):55-61 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2019-4-55-61

3. Никифоров В.В. Ботулизм. М.: Эко-Вектор, 2024 [Nikiforov VV. Botulizm. Moscow: Eko-Vektor, 2024 (in Russian)].
4. Sobel J. Botulism. *Clin Infect Dis*. 2005;41(8):1167-73. DOI:10.1086/444507
5. Harris RA, Anniballi F, Austin JW. Adult Intestinal Toxemia Botulism. *Toxins (Basel)*. 2020;12(2):81. DOI:10.3390/toxins12020081
6. Андреева А.А., Кутищева И.А., Мартынова Г.П., и др. Случай ботулизма у ребенка грудного возраста. *Детские инфекции*. 2020;19(2):64-6 [Andreeva AA, Kutishcheva IA, Martynova GP, et al. Case of infant botulism. *Children's Infections*. 2020;19(2):64-6 (in Russian)]. DOI:10.22627/2072-8107-2020-19-2-64-66
7. King LA, Popoff MR, Mazuet C, et al. [Infant botulism in France, 1991–2009. *Arch Pediatr*. 2010;17(9):1288-92 (in French)]. DOI:10.1016/j.arcped.2010.06.010
8. López-Laso E, Roncero-Sánchez-Cano I, Arce-Portillo E, et al. Infant botulism in Andalusia (Southern Spain). *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18(3):321-6. DOI:10.1016/j.ejpn.2013.12.008
9. Vosloo MN, Opperman CJ, Geyer HDW, et al. First confirmed case of infant botulism in Africa, caused by a dual-toxin-producing Clostridium botulinum strain. *Int J Infect Dis*. 2021;103:164-6. DOI:10.1016/j.ijid.2020.11.131
10. Nga TT, Hoang LH, Trang LT, et al. First confirmed case of infant botulism caused by Clostridium botulinum type A(B) in a 10-month-old infant in Hanoi, Vietnam. *IJID Reg*. 2022;5:18-20. DOI:10.1016/j.ijregi.2022.08.003
11. Goldberg B, Danino D, Levinsky Y, et al. Infant Botulism, Israel, 2007–2021. *Emerg Infect Dis*. 2023;29(2):235-41. DOI:10.3201/eid2902.220991
12. Pickett J, Berg B, Chaplin E, Brunstetter-Shafer MA. Syndrome of botulism in infancy: clinical and electrophysiologic study. *N Engl J Med*. 1976;295(14):770-2. DOI:10.1056/NEJM197609302951407
13. Arnon SS, Werner SB, Faber HK, Farr WH. Infant botulism in 1931. Discovery of a misclassified case. *Am J Dis Child*. 1979;133(6):580-2. DOI:10.1001/archpedi.1979.02130060020002
14. Nevas M, Lindström M, Virtanen A, et al. Infant botulism acquired from household dust presenting as sudden infant death syndrome. *J Clin Microbiol*. 2005;43(1):511-3. DOI:10.1128/JCM.43.1.511-513.2005
15. Dilena R, Pozzato M, Baselli L, et al. Infant botulism: checklist for timely clinical diagnosis and new possible risk factors originated from a case report and literature review. *Toxins (Basel)*. 2021;13(12):860. DOI:10.3390/toxins13120860
16. Poulain B, Popoff MR. Why Are Botulinum Neurotoxin-Producing Bacteria So Diverse and Botulinum Neurotoxins So Toxic? *Toxins (Basel)*. 2019;11(1):34. DOI:10.3390/toxins11010034
17. Rossetto O, Montecucco C. Tables of Toxicity of Botulinum and Tetanus Neurotoxins. *Toxins (Basel)*. 2019;11(12):686. DOI:10.3390/toxins11120686
18. Halpin AL, Khouri JM, Payne JR, et al. Type F Infant Botulism: Investigation of Recent Clusters and Overview of This Exceedingly Rare Disease. *Clin Infect Dis*. 2018;66(S1):S92-4. DOI:10.1093/cid/cix818
19. Antonucci L, Locci C, Schettini L, et al. Infant botulism: an underestimated threat. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(9):647-60. DOI:10.1080/23744235.2021.1919753
20. Panditrao MV, Dabritz HA, Kazerouni NN, et al. Descriptive Epidemiology of Infant Botulism in California: The First 40 Years. *J Pediatr*. 2020;227:247-57.e3. DOI:10.1016/j.jpeds.2020.08.013
21. Arnon SS, Midura TE, Damus K, et al. Honey and other environmental risk factors for infant botulism. *J Pediatr*. 1979;94(2):331-6. DOI:10.1016/s0022-3476(79)80863-x
22. Tanzi MG, Gabay MP. Association between honey consumption and infant botulism. *Pharmacotherapy*. 2002;22(11):1479-83. DOI:10.1592/phco.22.16.1479.33696
23. Maikanov B, Mustafina R, Auteleyeva L, et al. Clostridium botulinum and Clostridium perfringens Occurrence in Kazakh Honey Samples. *Toxins (Basel)*. 2019;11(8):472. DOI:10.3390/toxins11080472
24. Bamumin A, Bamumin S, Ahmadini HA, et al. Knowledge, attitude and practice among mothers on the relationship between honey and botulism in Saudi Arabian infants: a cross-section study. *Ann Med*. 2023;55(2):2279746. DOI:10.1080/07853890.2023.2279746
25. Derman Y, Korkeala H, Salo E, et al. Infant botulism with prolonged faecal excretion of botulinum neurotoxin and Clostridium botulinum for 7 months. *Epidemiol Infect*. 2014;142(2):335-9. DOI:10.1017/S0950268813001258
26. Douillard FP, Derman Y, Woudstra C, et al. Genomic and Phenotypic Characterization of Clostridium botulinum Isolates from an Infant Botulism Case Suggests Adaptation Signatures to the Gut. *mBio*. 2022;13(3):e0238421. DOI:10.1128/mbio.02384-21
27. Smith TJ, Williamson CHD, Hill KK, et al. The Distinctive Evolution of orX Clostridium parobotulinum Strains and Their Botulinum Neurotoxin Type A and F Gene Clusters Is Influenced by Environmental Factors and Gene Interactions via Mobile Genetic Elements. *Front Microbiol*. 2021;12:566908. DOI:10.3389/fmicb.2021.566908
28. Скрыбина А.А., Голенок Е.С., Собох М.М., Никифоров В.В. Строение и механизм действия нейротоксинов ботулизма и столбняка: научный обзор. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2023;28(2):118-27 [Skryabina AA, Golenok ES, Sobkh MM, Nikiforov VV. Structure and mechanism of action of botulinum and tetanus neurotoxins: A review. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2023;28(2):118-27 (in Russian)]. DOI:10.17816/EID321328
29. Rasetti-Escargueil C, Lemichez E, Popoff MR. Toxemia in Human Naturally Acquired Botulism. *Toxins (Basel)*. 2020;12(11):716. DOI:10.3390/toxins12110716
30. Rosow LK, Strober JB. Infant botulism: review and clinical update. *Pediatr Neurol*. 2015;52(5):487-92. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2015.01.006
31. Rawson AM, Dempster AW, Humphreys CM, Minton NP. Pathogenicity and virulence of Clostridium botulinum. *Virulence*. 2023;14(1):2205251. DOI:10.1080/21505594.2023.2205251
32. Marchand-Pauvert V, Aymard C, Giboin LS, et al. Beyond muscular effects: depression of spinal recurrent inhibition after botulinum neurotoxin A. *J Physiol*. 2013;591(4):1017-29. DOI:10.1113/jphysiol.2012.239178
33. Keet CA, Fox CK, Margeta M, et al. Infant botulism, type F, presenting at 54 hours of life. *Pediatr Neurol*. 2005;32(3):193-6. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2004.09.003
34. Griese SE, Kisselburgh HM, Bartenfeld MT, et al. Pediatric Botulism and Use of Equine Botulinum Antitoxin in Children: A Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 2017;66(suppl\_1):S17-29. DOI:10.1093/cid/cix812
35. Francisco AM, Arnon SS. Clinical mimics of infant botulism. *Pediatrics*. 2007;119(4):826-8. DOI:10.1542/peds.2006-0645
36. Khouri JM, Payne JR, Arnon SS. More Clinical Mimics of Infant Botulism. *J Pediatr*. 2018;193:178-82. DOI:10.1016/j.jpeds.2017.09.044
37. Thompson JA, Glasgow LA, Warpinski JR, Olson C. Infant botulism: clinical spectrum and epidemiology. *Pediatrics*. 1980;66(6):936-42.
38. Payne JR, Khouri JM, Jewell NP, Arnon SS. Efficacy of Human Botulism Immune Globulin for the Treatment of Infant Botulism: The First 12 Years Post Licensure. *J Pediatr*. 2018;193:172-7. DOI:10.1016/j.jpeds.2017.10.035
39. Pifko E, Price A, Sterner S. Infant botulism and indications for administration of botulinum immune globulin. *Pediatr Emerg Care*. 2014;30(2):120-4;quiz 125-7. DOI:10.1097/PEC.000000000000079
40. Vanella de Cuetos EE, Fernandez RA, Bianco MI, et al. Equine botulinum antitoxin for the treatment of infant botulism. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18(11):1845-9. DOI:10.1128/CVI.05261-11
41. Dalen ML, Knudsen PK, Bye K, et al. An infant with acute flaccid pareses. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2015;135(16):1455-8. DOI:10.4045/tidsskr.14.1419
42. Long SS. Infant botulism. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(7):707-9. DOI:10.1097/00006454-200107000-00013
43. Raja SM, Guptill JT, Juel VC, et al. First-in-Human Clinical Trial to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single Doses of NTM-1633, a Novel Mixture of Monoclonal Antibodies against Botulinum Toxin E. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(4):e0173221. DOI:10.1128/aac.01732-21
44. Shi DY, Lu JS, Mao YY, et al. Characterization of a novel tetravalent botulinum antitoxin based on receptor-binding domain of BoNTs. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2023;107(10):3205-16. DOI:10.1007/s00253-023-12515-2
45. Brook I. Infant botulism. *J Perinatol*. 2007;27(3):175-80. DOI:10.1038/sj.jp.7211651
46. Juzans P, Comella JX, Molgo J, et al. Nerve terminal sprouting in botulinum type-A treated mouse levator auris longus muscle. *Neuromuscul Disord*. 1996;6(3):177-85. DOI:10.1016/0960-8966(96)00041-7

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Проблемы лечения и профилактики рецидивирующих воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей: взгляд иммунолога

А.Е. Шульженко<sup>✉</sup>, И.Н. Зуйкова, Р.В. Шубелко

ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» ФМБА России, Москва, Россия

## Аннотация

Часто болеющие лица – это в первую очередь пациенты с рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей (ВДП). Они оказывают существенную финансовую нагрузку на систему здравоохранения. Ведущими этиологическими факторами рецидивирующих воспалительных заболеваний ВДП, помимо патогенной бактериальной микрофлоры, являются вирусные агенты (вирусы групп острых респираторных вирусных инфекций, герпеса). Хронизация и рецидивирование локального воспаления обусловлены персистенцией резидентной бактериально-вирусной флоры (в том числе вирусов герпес-группы) и, как следствие, – недостаточностью мукозального иммунного ответа. С целью оптимизации лечебно-профилактических мероприятий для часто болеющих взрослых и детей наиболее перспективно применение иммунотерапии и иммунопрофилактики. Иммуномодулятор инозин пранобекс благодаря уникальным комбинированным (иммунотропным и противовирусным) свойствам демонстрирует эффективность в комплексном лечении острых респираторных вирусных инфекций, в том числе в сочетании с герпес-вирусами, и успешно применяется для профилактики частых рецидивов инфекционно-воспалительных заболеваний ВДП. Отечественный аналог инозина пранобекса Нормомед® [АО «Валента фарм», ЛП-№(002470)-(РГ-РУ), ЛП-№(005542)-(РГ-РУ)] обладает хорошим профилем безопасности и биоэквивалентности и занимает достойную нишу на фармацевтическом рынке России среди рекомендованных для лечения вирусных инфекций у взрослых и детей препаратов.

**Ключевые слова:** острая респираторная вирусная инфекция, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, инозин пранобекс  
**Для цитирования:** Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н., Шубелко Р.В. Проблемы лечения и профилактики рецидивирующих воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей: взгляд иммунолога. Терапевтический архив. 2024;96(11):1076–1082. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.203033  
© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Проблема часто и длительно болеющих лиц – наименее освещаемая в медицинской литературе, однако эта категория пациентов, как детей, так и взрослых, вносит значительный вклад в уровень заболеваемости с временной утратой трудоспособности. Это больные, имеющие в год 4 случая и выше и 40 и более календарных дней временной нетрудоспособности по заболеваниям, этиологически связанным между собой [1]. В основном речь идет о воспалительно-инфекционных заболеваниях верхних дыхательных путей (ВДП), при этом до 90–95% приходится на долю рецидивирующей острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Ежегодно в мире от острых респираторных заболеваний страдает до 500 млн человек, реальные показатели заболеваемости выше статистических примерно в 2,5–3 раза, так как заболевшие не всегда обращаются за медицинской помощью. В зависимости от возраста, эпидемиологических и социальных условий доля часто болеющих ОРВИ в детской популяции может достигать 30–50% [1, 2]. Спектр возбудителей ОРВИ включает десятки одновременно циркулирующих вирусов (>200 генетических групп из 6 семейств и 10 родов), провоцирующих развитие практически одинаковой клинической картины: вирусы гриппа (типы А и В), парагриппа, респираторный синцитиальный вирус, метапневмо- (типы А и В), корона-

(в том числе и COVID-19), рино-, энтеро-, рео-, бока- и аденовирус [3–5].

Основными бактериальными возбудителями острого воспаления ВДП являются *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. Остается открытым вопрос – велика ли роль этих инфектов при хронизации воспаления, и если нет, то за счет каких патогенов поддерживается хронический воспалительный очаг [6]?

Хронические воспалительные заболевания ВДП протекают в виде рецидивирующих ринофарингита (назофарингита) – РРФ, фарингита, тонзиллита, синусита. Хронизации инфекционно-воспалительного процесса способствуют персистирующие бактериальные и вирусные патогены. Согласно нашим исследованиям [7, 8], микробный пейзаж ротоглотки часто болеющих взрослых, вне периода обострения, представлен сочетанной бактериально-вирусной микрофлорой: условно-патогенными и/или патогенными бактериями (в основном *S. aureus*) и представителями вирусов герпес-группы: вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ 6). При этом в ротоглотке пациентов достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) определяется высокая вирусная нагрузка ВЭБ (65,3%) по сравнению с другими герпес-вирусами – ГВ (ВГЧ 6 – 28,6%, цитомегаловирус – ЦМВ – 1,9% случаев), а также с группой условно-здоровых

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Шульженко Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием аллергологии и иммунотерапии. E-mail: ae.shulzhenko@nrcii.ru

Зуйкова Ирина Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач – аллерголог-иммунолог отд-ния аллергологии №6

Шубелко Розалия Васильевна – канд. мед. наук, науч. сотр., врач – аллерголог-иммунолог отд-ния аллергологии №6

<sup>✉</sup>Andrei E. Shulzhenko. E-mail: ae.shulzhenko@nrcii.ru; ORCID: 0000-0003-0268-9350

Irina N. Zuikova. ORCID: 0000-0002-9373-4681

Rosalia V. Shchubelko. ORCID: 0000-0001-6993-9831

## Issues of treatment and prevention of recurrent inflammatory diseases of the upper respiratory tract: An immunologist's view. A review

Andrei E. Shul'zhenko<sup>✉</sup>, Irina N. Zuikova, Rosalia V. Shchubelko

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russia

### Abstract

Often ill people are, first of all, patients with recurrent infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract (URT). They put a significant financial burden on the healthcare system. The leading etiological factors of recurrent inflammatory diseases of URT, in addition to pathogenic bacterial microflora, are viral agents (viruses of the viral respiratory infections group, herpes viruses). The chronic infection and recurrence of local inflammation is due to the persistence of resident bacterial and viral flora (including herpes viruses), and as a result, the insufficiency of the mucosal immune response. In order to optimize therapeutic and preventive measures for frequently ill adults and children, the most promising is the use of immunotherapy and immunoprophylaxis. The immunomodulator inosine pranobex, due to its unique combined (immunotropic and antiviral) properties, demonstrates effectiveness in the complex treatment of viral respiratory infections, including in combination with herpes viruses, and is successfully used to prevent frequent relapses of infectious and inflammatory diseases of the URT. The domestic analogue of inosine pranobex Normomed® [JSC "Valenta Pharm"», ЛП-№(002470)-(ПГ-РУ), ЛП-№(005542)-(ПГ-РУ)], has a good safety and bioequivalence profile, and occupies a worthy field in the Russian pharmaceutical market among drugs recommended for the treatment of viral infections in adults and children.

**Keywords:** viral respiratory infections, recurrent upper respiratory tract infections, inosine pranobex

**For citation:** Shul'zhenko AE, Zuikova IN, Shchubelko RV. Issues of treatment and prevention of recurrent inflammatory diseases of the upper respiratory tract: An immunologist's view. A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(11):1076–1082. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.203033

добровольцев, что указывает на его ключевое значение в хронизации местного воспаления [7, 8].

Таким образом, часто болеющие лица являются значимым экономическим бременем для системы здравоохранения в связи со значительными финансовыми затратами и высоким уровнем временной нетрудоспособности. Недостаточная эффективность традиционных методов лечения приводит к необходимости рассматривать и изучать особенности иммунного ответа (ИО) на местном и системном уровнях и находить эффективные методы коррекции выявленных нарушений. Именно поэтому для лечения и диспансерного наблюдения таких пациентов, помимо оториноларингологов, терапевтов, педиатров, привлекаются и клинические иммунологи-аллергологи.

### Мукозальный иммунитет

Известно, что попадание патогена в область, тропную его вирулентным потенциам, далеко не всегда приводит к развитию заболевания. Локальная активация патогена первоначально контролируется иммунитетом слизистых оболочек (СО), или мукозальным иммунитетом (МИ). Здесь развиваются защитные реакции врожденного и адаптивного ответа на патогены, что позволяет предотвратить и/или ограничить инфицирование, предупреждая развитие воспаления. Протективные функции МИ обеспечиваются организованной лимфоидной тканью (ЛТ), ассоциированной с СО – MALT (mucosa-associated lymphoid tissue).

Орофарингеальная СО образует механический барьер, морфологически состоящий из многослойного плоского эпителия, собственной пластинки (*lamina propria*) и подслизистого слоя. МИ орофарингеальной СО обеспечивается NALT (nasopharynx-associated lymphoid tissue), а также неспецифическими защитными факторами слюны (антимикробными пептидами, белками, ферментами, муцином и т.д.) [8, 9].

Функционально различают афферентную (индуктивную) и эфферентную (эффекторную) области ИО СО.

Афферентная (индуктивная) зона орофарингеальной СО анатомически представлена лимфоидными фолликулами, миндалинами ротоглотки, слюнными железами и

региональными лимфатическими узлами (ЛУ). Здесь происходит распознавание антигена, восприятие сигнала чужеродности и дальнейшая обработка иммунологической информации.

Распознавание антигена и восприятие сигнала чужеродности осуществляется в первую очередь Toll-подобными рецепторами (TLR – Toll-like receptors) – эволюционно древней системой, которая включает 10 типов рецепторов, расположенных как вне- (TLR1, 2, 4, 5, 6 и 10), так и внутриклеточно (TLR3, 7, 8 и 9). Экспрессия TLR является практически повсеместной на иммунных клетках, где они управляют механизмами врожденного и адаптивного иммунитета, распознавая патогены с конкретными структурными особенностями – патогенассоциированные молекулярные паттерны, или образы патогенности (pathogen-associated molecular pattern). Их распознавание привлекает клетки врожденного иммунитета в развитие защитных реакций и элиминацию чужеродных агентов [9].

Обработка иммунологической информации обеспечивается в основном дендритными клетками (ДК). Захватив антиген, ДК мигрируют в регионарные ЛУ, где они презентуют его Т-лимфоцитам, индуцируя их дифференциацию в эффекторные Т-клетки и Т-клетки памяти. Эффекторные Т-клетки, сформировавшиеся в регионарном ЛУ, покидают его с эфферентной лимфой и в составе лимфы грудного протока поступают в общий кровоток, мигрируя преимущественно в ту область СО, из которой происходят индуцированные ДК (хоминг) [9].

Таким образом, активированные Т-клетки попадают в эпителиальный, подслизистый слой, *lamina propria* – эфферентный (исполнительный) отдел иммунной системы СО, частью которой является диффузная ЛТ. Аналогичным способом в эту зону мигрируют и активированные В-лимфоциты. Помимо активированных Т- и В-лимфоцитов, диффузная ЛТ СО представлена широким спектром различных иммунокомпетентных клеток: Т- и В-лимфоцитами памяти, ДК, макрофагами, NK-клетками (Natural Killer Cells) и NKT-клетками (Natural Killer T-Cells) (естественными киллерами Т-лимфоцитами), интраэпителиальными Т-лимфоцитами, эпителиоцитами, макрофагами, нейтрофилами, эозинофилами, тучными клетками.

Кроме того, в микроокружении СО мигрирующие сюда и образовавшиеся местно плазматические клетки (В-лимфоциты) продуцируют секреторный иммуноглобулин А (IgA) – важнейший гуморальный эффекторный фактор СО [9].

В реализации 1-й линии защиты СО ротоглотки ключевая роль принадлежит клеткам врожденного иммунитета – нейтрофилам. Последние обладают высоким защитным потенциалом, осуществляемым главным образом с помощью фагоцитоза. Эффективное функционирование нейтрофилов также обеспечивается секретируемыми катионными белками (лизозимом, лактоферрином, серопроцидинами, ВР1-протеинами) и антимикробными пептидами ( $\alpha$ -дефензины, кателицидин LL-37), присутствующими в их гранулах. Эти факторы являются основными защитными компонентами слюны. Их продукция обеспечивается не только нейтрофилами, но и эпителиальными клетками. Антимикробные пептиды обеспечивают неспецифическую эффективную нейтрализацию патогенов за счет локального повышения их концентрации в ответ на воспаление. Они обладают антибактериальными, противовирусными и противогрибковыми свойствами – связывая патогены, обеспечивают их агглютинацию и изоляцию на поверхности СО, а также могут непосредственно разрушать микробную мембрану путем электростатического взаимодействия. Эффекты различных защитных компонентов слюны могут быть аддитивными и/или синергичными. Таким образом, активность защитных факторов слюны носит многофункциональный характер, что позволяет комбинированно воздействовать на антигены, обеспечивая их эффективную элиминацию [8, 9].

Дисфункция МИ может быть обусловлена различными факторами. При остром воспалении массивное воздействие патогена на СО индуцирует избыточную выработку провоспалительных цитокинов, способных повреждать окружающие ткани, снижая их функциональные способности. Длительное воспаление сопровождается гиперпродукцией слизи и повреждением реснитчатого эпителия, что нарушает механизмы очистки и создает благоприятные условия для персистенции патогенов, что, в свою очередь, приводит к хронизации воспаления. Хроническое воспаление сопровождается истощением факторов врожденного ИО. Так, по нашим данным, у пациентов с частыми рецидивирующими воспалительными заболеваниями ротоглотки в период ремиссии отмечается стойкое снижение концентрации антимикробных пептидов, лактоферрина и секреторного IgA по сравнению с условно здоровыми добровольцами:  $\alpha$ -дефензины (человеческий нейтрофильный пептид – HNP 1-3) –  $996 \pm 64$  нг/мл vs  $341 \pm 94$  нг/мл ( $p < 0,007$ ), кателицидин LL-37 –  $18,9 \pm 1,6$  нг/мл vs  $30,3 \pm 3,6$  нг/мл ( $p < 0,007$ ), секреторный IgA –  $220 \pm 16$  мкг/мл vs  $367 \pm 29$  мкг/мл ( $p < 0,001$ ), лактоферрин –  $931 \pm 54$  нг/мл vs  $835 \pm 35$  нг/мл ( $p = 0,16$ ) [5].

Таким образом, рецидивирующие воспалительные заболевания ВДП провоцируются не только патогенной вирусно-бактериальной флорой, но и персистирующими бактериальными и вирусными патогенами, которые при неблагоприятных условиях могут приобретать патогенные свойства и вовлекаться в воспалительный процесс. Рецидивирование, затяжное течение и хронизация воспалительных заболеваний ВДП обусловлены снижением иммунологической реактивности, нарушением защитных свойств СО носо- и ротоглотки, что приводит к иммунологической несостоятельности мукозального ИО этого анатомического региона.

Оптимальной концепцией в подходах к лечению рецидивирующих воспалительных заболеваний ВДП является

иммунотерапия. Неспецифические эффекты большинства иммуномодуляторов часто становятся преимуществом, так как появляется возможность одним средством влиять на возникновение и ход инфекционного процесса, вызванного различными патогенами далеких друг от друга таксономических групп (например, бактерий и вирусов), что обеспечивает комплексное воздействие на ИО.

### Инозин пранобекс

Инозин пранобекс – иммуномодулятор с противовирусными свойствами, запатентован в США в 1969 г. компанией Newport Pharmaceuticals International. С 1971 г. лицензирован и с 1973 г. применяется в медицинской практике в США, а с 1978 г. – в Европе, в том числе Италии, Польше, Германии, Канаде, Великобритании, Венгрии, Франции и других странах под разными торговыми названиями. В 1982 г. инозин пранобекс получил приз Галена (Le Prix Galien) как наиболее значимая фармакотерапевтическая инновация французского рынка. С 2008 г. инозин пранобекс появился на рынке России [7], в 2018 г. компания «Валента Фарм» вывела на российский рынок лекарственный препарат Нормомед® (ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания»/АО «Валента Фарм»). В 2015 г. проведено открытое рандомизированное перекрестное исследование по изучению сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Нормомед®, таблетки 500 мг (ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания», Россия), и Изопринозин, таблетки 500 мг («Тева Фармацевтические Предприятия Лтд», Израиль) [10].

Инозин пранобекс по иммуномодулирующим свойствам условно относится к группе нуклеиновых кислот. Фармакологически активной субстанцией препарата является производное пурина – инозин. Вторым компонентом, повышающим проницаемость биологических мембран, в первую очередь иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов), для инозина является соль 4-ацетамидобензойной кислоты с N,N-диметиламино-2-пропанолом.

В основе действия инозина пранобекса лежит способность влиять как на клеточно-опосредованные, так и на гуморальные аспекты иммунной системы. Оказывает стимулирующее влияние на факторы врожденного ИО, влияя на хемотаксис и фагоцитарную активность нейтрофилов, моноцитов и макрофагов за счет увеличения количества поверхностных маркеров IgG и комплемента, способствует увеличению популяции естественных клеток-киллеров (NK-клеток) и их функциональной активности. Индукция клеточных реакций адаптивного ИО реализуется по Th1-пути (Т-хелпер), что инициирует созревание и дифференцировку цитотоксических Т-лимфоцитов. Влияние инозина пранобекса на цитокины, связанные с Th1 и Th2, исследовано *in vitro*: он увеличивает выработку интерлейкина-2, интерферона (ИФН)- $\gamma$  и фактора некроза опухоли  $\alpha$ , а также снижает выработку интерлейкинов 4, 5 и 10 в митогенстимулированных клетках, при этом уровни изученных цитокинов оставались неизменными в покоящихся лимфоцитах, инкубированных с инозином пранобексом [11]. Таким образом, инозин пранобекс не стимулирует покоящиеся лимфоциты, однако способен восстанавливать подавленную функцию Т-лимфоцитов до нормального уровня.

Гуморальный ИО усиливается за счет опосредованной через макрофаги и Th стимуляции дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки и усиления продукции антител.

Инозин пранобекс проявляет прямую противовирусную активность в отношении большого количества ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Механизм противовирусного действия препарата связан с усилением иммунологических процессов в инфицированных лимфоцитах: нарушает синтез вирусной РНК на стадии транскрипции, что делает невозможным полноценный процесс репликации вируса, усиливает синтез РНК клетки-хозяина, стимулирует выработку ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ .

Инозин пранобекс способен связываться с рибосомами инфицированных клеток, провоцируя стерическую модификацию рибосомальной структуры хозяина, обеспечивая тем самым преимущество клеточной РНК хозяина перед вирусной РНК в конкуренции за связывание с сайтами объединения рибосом. Следствием этого является несчитывание или неправильное прочтение вирусного генома с неправильной транскрипцией вирусного генетического кода [12].

По результатам ряда исследований получены данные о том, что инозин пранобекс успешно ингибирует репликацию некоторых РНК- и ДНК-вирусов – вирусы простого герпеса, ВЭБ, ЦМВ, ВИЧ/Т-лимфотропный вирус человека 3-го типа, аденовирус 10, коровьей оспы, полиомиелита, гриппа типов А и В, риновирус, бешенства, вирусный энцефаломиокардит, кишечный цитопатический орфанный вирус человека и вирус восточного лошадиного энцефалита [13].

Таким образом, инозин пранобекс обладает комплексным иммуномодулирующим и противовирусным действием, что позволяет эффективно его использовать при вирус-опосредованных рецидивирующих воспалительных заболеваниях ВДП [14, 15].

### **Клинические исследования эффективности применения инозина пранобекса при ОРВИ**

Впервые эффективность применения инозина пранобекса в отношении ОРВИ (риновирусов) продемонстрирована в исследовании 1977 г., которое проводилось на базе медицинского колледжа Университета Флориды. Здоровые взрослые добровольцы ( $n=39$ ) без хронических заболеваний инфицированы риновирусом 21-го типа в виде назальных капель 3 инфекционных культуральных доз. Добровольцам назначалась таблетка инозина пранобекса ( $n=19$ ) или плацебо ( $n=20$ ) перорально в день инфицирования или через 48 ч по схеме 1 г в 8 ч утра, затем по 500 мг в 11, 14, 17, 20 ч и 1 г – в 23 ч в течение 1 нед. Ежедневно контролировали все симптомы простуды, степень их тяжести оценивали от легкой (1+) до тяжелой (3+). Лабораторные критерии эффективности оценивали по выделению вируса из ежедневных назальных смывов и титрам нейтрализующих антител к риновирусу до инфицирования и на 21-е сутки после такового. Результаты исследования показали хорошую переносимость инозина пранобекса, уровень заболеваемости в группе добровольцев, получавших инозин пранобекс, был достоверно ниже (5 из 19 человек, 26,3%;  $p<0,01$ ) по сравнению с группой плацебо (14 из 20 пациентов, или 70,0%). Различий в заболеваемости добровольцев в зависимости от начала приема инозина пранобекса (0 или 48 ч после инфицирования) не выявлено. Средние оценки выраженности симптомов инфекции у всех пациентов, получавших инозин пранобекс, были ниже на 66% по сравнению с группой плацебо ( $p=0,04$ ). В группе получавших инозин пранобекс отмечено сокращение продолжительности периода выделения риновируса в назальных смывах (2,1 дня vs 3,9 дня в группе плацебо;  $p>0,05$ ). Сероло-

гические тесты, выполненные на 21-й день, показали более высокие титры защитных антител к риновирусу в группе пациентов, получавших инозин пранобекс, по сравнению с группой плацебо [16].

В 2016 г. в 25 исследовательских центрах в Чешской Республике (14 исследовательских центров) и Словакии (11 исследовательских центров) проведено рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое многоцентровое исследование. В исследовании включены мужчины и небеременные женщины в возрасте от 18 до 50 лет с лабораторно подтвержденным диагнозом ОРВИ (вирусы гриппа А или В, респираторный синцициальный вирус, аденовирусы, вирусы парагриппа 1 или 3). Всего в исследование включили 463 пациента, которые самостоятельно принимали инозин пранобекс ( $n=231$ ) или плацебо ( $n=232$ ) в таблетках по 500 мг в течение 7 дней (по 2 таблетки перорально 3 раза в день). Общая продолжительность исследования составила 21 день ( $\pm 3$  дня) для каждого пациента и состояла из 7-дневного периода приема препарата (с 1-го по 7-й день), 1 дня посещения центра (8+1 день) и 13-дневного периода наблюдения ( $21\pm 3$  дня) после посещения центра. Результаты исследования указывают на безопасность и эффективность инозина пранобекса в лечении пациентов с подтвержденными ОРВИ по сравнению с плацебо у здоровых пациентов. Отмечено также, что эффективность инозина пранобекса была выше у пациентов, не страдающих ожирением [17].

В 2020 г. в Индии проведено многоцентровое рандомизированное клиническое исследование, в которое включены 60 пациентов, болеющих COVID-19 средней степени тяжести. Оценивалась эффективность инозина пранобекса в сочетании со стандартным лечением по сравнению с применением только стандартной терапии (азитромицина и гидроксихлорохина). Результаты исследования показали хорошую переносимость инозина пранобекса, применение его в комплексе со стандартной терапией приводило к лучшему клиническому ответу на 7, 14 и 21-й день, чем применение только стандартной терапии (100,00% vs 69,23%;  $p=0,03$ ) [18].

В 2020 г. в Эквадоре проведено рандомизированное контролируемое исследование, которое включало 60 пациентов с COVID-19. Оценивали эффективность инозина пранобекса в комплексе со стандартным лечением (азитромицином и гидроксихлорохином с ивермектином) ( $n=30$ ) по сравнению с применением только стандартного лечения ( $n=30$ ). Конечными точками эффективности после 15 дней терапии были наличие клинических признаков ОРВИ, положительная полимеразная цепная реакция (ПЦР), сатурация кислорода ( $SpO_2 > 90\%$ ) и компьютерная томография легких. Результаты исследования показали, что у пациентов, получающих стандартное лечение в комплексе с инозином пранобексом, наблюдались лучшие результаты по всем контролируемым конечным точкам [19].

В 2018 г. на базе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (г. Москва) исследована эффективность и безопасность применения инозина пранобекса (Нормомед®) у детей с ежемесячными ОРВИ и реактивацией ВГЧ 6. В исследование включены 115 детей (51 мальчик и 64 девочки) с ежемесячными ОРВИ в течение последних 6 мес и подтвержденной реактивацией ВГЧ 6. Диагностику герпес-вирусной инфекции – ГВИ (ВГЧ 6) проводили комплексно, что включало метод ПЦР, непрямую реакцию иммунофлюоресценции, быстрый культуральный метод для исследования крови и мазков из ротоглотки: положительным результатом считался уровень 5 и более ко-

пий/10<sup>5</sup> клеток ДНК ВГЧ 6 в крови и 400 копий/мл в мазке из ротоглотки. Дети разделены на 5 групп, получавших в течение 1 мес различные схемы иммунотерапии: инозин пранобекс в дозе 50 мг/кг/сут в 3–4 приема ( $n=18$ ), меглюмина акридонатацетат ( $n=20$ ), ректальные свечи рекомбинантного ИФН- $\alpha 2\beta$  ( $n=13$ ), курс инозина пранобекса в сочетании с ректальными свечами рекомбинантного ИФН- $\alpha 2\beta$  ( $n=22$ ), инозин пранобекс в сочетании с меглюмина акридонатацетатом ( $n=21$ ). В группу сравнения включили детей с ежемесячными респираторными заболеваниями и реактивацией ВГЧ-6 ( $n=21$ ), которые получали только местное лечение антисептиками растительного происхождения. Оценка результатов исследования проводилась через 2 мес после окончания лечения. В группе получавших инозин пранобекс с препаратами ИФН 91% детей не болели ОРВИ, в группах, получавших монотерапию инозином пранобексом и меглюмина акридонатацетатом, не болели 70% детей, а у 30% пациентов отмечено снижение частоты и тяжести заболевания. В группе получавших симптоматическую терапию доля детей, у которых продолжались ежемесячные ОРВИ, составила 48% ( $p<0,05$ ). Переход ВГЧ-6-инфекции в латентное состояние наблюдался у 70% детей при применении монотерапии инозином пранобексом и у 77% детей – при применении комбинированной терапии инозином пранобексом с рекомбинантными ИФН, что существенно чаще, чем в остальных изучаемых группах [20].

В 2023 г. на базе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора проведено исследование по оценке эффективности инозина пранобекса в терапии детей с рецидивирующими респираторными инфекциями и активными ГВИ. В исследование включены 96 детей в возрасте от 3 до 17 лет, 50 (52,1%) девочек и 46 (47,9%) мальчиков. Под наблюдением находились пациенты в возрасте от 3 до 17 лет, обратившиеся амбулаторно с жалобами на рецидивирующие респираторные инфекции с лабораторно подтвержденной репликацией ГВ (ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ 6, вирус простого герпеса – ВПГ 1) в ротоглотке и/или крови. Диагностику ГВИ проводили комплексно, что включало ПЦР, непрямую реакцию иммунофлюоресценции, быстрый культуральный метод для исследования крови и мазков из ротоглотки. При этом у 57,3% пациентов (55 детей) выявляли репликацию только 1 типа ГВ и у 42,7% (41 ребенок) – сочетание репликации нескольких типов ГВ в ротоглотке. Наиболее часто выявляли активный ВГЧ 6А/В – у 75 (78,1%) детей, 2-м по частоте был ВЭБ – 44 (45,8%), ВПГ 1 обнаружен у 14 (14,6%) детей, ЦМВ – у 9 (9,4%). Пациенты получали препарат инозина пранобекса (Нормомед®) в дозировке 50–75 мг/кг/сут 3 курсами по 10 дней с перерывами на 10 дней. По результатам исследования отмечено снижение частоты и тяжести респираторных заболеваний на фоне терапии у 94% детей. Уменьшалась выраженность лихорадочного синдрома в 2 раза ( $p=0,035$ ), нормализовалось состояние ротоглотки (снижение катарального синдрома, выраженность гранулярного фарингита) у 66,7% детей ( $p<0,01$ ), снижалась выраженность лимфопролиферативного синдрома у 62,5% (гипертрофия небных миндалин – у 52,1%, лимфаденопатия – у 50,6%, гепатомегалия – у 55,3%, спленомегалия – у 66,7% пациентов). На фоне лечения препаратом инозина пранобекса регистрировали снижение активности ГВИ у 88,6% детей. Наблюдалось статистически значимое снижение доли больных активными формами ВГЧ 6А/В (с 78,1 до 12,5%), ВЭБ (с 45,8 до 7,3%) и ВПГ 1 (с 14,6 до 1,0%;  $p<0,01$ ) [21].

Эффективность инозина пранобекса при ВЭБ-инфекции также продемонстрирована в ряде исследований. Так,

в 2015 г. на базе ФГБОУ ВО РостГМУ проведено исследование эффективности комплексного использования инозина пранобекса в сочетании с рекомбинантным ИФН- $\alpha 2\beta$  у часто болеющих детей с ВЭБ-ассоциированным мононуклеозом. В исследовании приняли участие 116 часто болеющих детей в возрасте от 3 до 6 лет с клиническими и лабораторными маркерами активной формы ВЭБ-инфекции (инфекционный мононуклеоз): наличие IgM к VCA-, IgG к EA- и EBNA-антигенам ВЭБ, репликация ДНК ВЭБ в крови и мазке из ротоглотки. Всем пациентам назначали комплексное лечение, включавшее дезинтоксикационную терапию, деконгестанты, местные антисептики, витаминно-минеральные комплексы, препараты метаболической реабилитации, пробиотики, по показаниям – гепатопротекторы, кардиотропные препараты, церебро- и ангиопротекторы, антигистаминные препараты, физиотерапию. Одна часть детей ( $n=66$ ) вместе со стандартным лечением получали инозин пранобекс в сочетании с рекомбинантным ИФН- $\alpha 2\beta$ , другая ( $n=50$ ) – только препараты рекомбинантного ИФН- $\alpha 2\beta$ . Инозин пранобекс применяли в дозе 50 мг/кг/сут в 3–4 приема внутрь, 3 10-дневных курса с интервалом 10 дней; разовая доза рекомбинантного ИФН- $\alpha 2\beta$  в форме ректальных свечей составляла 150 тыс. МЕ, по 1 свече 2 раза в день ежедневно в течение 10 дней, затем – по 1 свече 2 раза в день 3 раза в неделю в течение 3 мес. Сравнение эффективности различных схем иммунотерапии выявило отчетливую положительную динамику клинико-лабораторных показателей у детей, получавших сочетание инозина пранобекса и рекомбинантного ИФН- $\alpha 2\beta$ . У этих пациентов отмечали снижение частоты проявлений интоксикационного, лимфопролиферативного (генерализованной лимфаденопатии, гипертрофии небных и глоточной миндалин 2–3-й степени, гепато-, спленомегалии), респираторного, артралгического и кардиального синдромов: в 2 раза реже сохранялся интоксикационный синдром (38% vs 75%;  $p<0,05$ ), и генерализованная лимфаденопатия (58% vs 100%;  $p<0,05$ ), в 4 раза – гипертрофия глоточной миндалины 2–3-й степени и кардиальный синдром (8% vs 33%;  $p<0,05$  и 13% vs 38%;  $p<0,0$  соответственно), в 8 раз – артралгический синдром (4% vs 30%;  $p<0,05$ ), в 5 раз – спленомегалия (8% vs 40%;  $p<0,05$ ), в 1,5 раза – наличие респираторных симптомов (71% vs 100%;  $p<0,05$ ). При проспективном наблюдении детей, получивших комбинированный курс иммунотерапии, в течение последующих 12 мес продемонстрировано достоверное снижение как количества эпизодов ОРВИ, так и их продолжительности и тяжести [22].

В другом исследовании, проведенном в ГУЗ КДП №2 г. Волгограда в 2015 г., показана эффективность инозина пранобекса у детей с РРФ в сочетании с ГВИ. В анализ включены 139 детей в возрасте 3 лет, имевших не менее 6 эпизодов РРФ за предшествующий год. Всем детям вне периода обострения выполнено комплексное обследование: общий анализ крови, бактериологическое исследование мазка из зева, ПЦР-исследование материала из зева и носа на определение ДНК ВПГ 1, 2-го типа, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 6, серология (антитела IgM, IgG к вирусам герпес-группы). Установлено, что из 139 детей с РРФ в период ремиссии ДНК вирусов герпес-группы и антитела к соответствующему вирусу определялись у 93 (66,9%) пациентов, в том числе микст-инфицирование 2 и более вирусами имелось у 9 (10,7%) из 93 детей. Наиболее часто определялись ЦМВ (27,3%) и ВЭБ (23,7%) моно-инфекция, реже – ВГЧ-6-инфекция (6,5%) и вирусы простого герпеса 1–2-го типа (4,3%). Все дети с лабораторно подтвержденной ВЭБ-

и ЦМВ-инфекцией получали инозин пранобекс в дозе 0,05 г/кг/сут (два 10-дневных курса с интервалом 8 дней), другие иммуотропные и противовирусные средства не применяли. Анализ заболеваемости респираторными инфекциями в течение последующих 12 мес показал, что включение в терапевтический комплекс мероприятий инозина пранобекса у детей с ВЭБ- и ЦМВ-ассоциированным РРФ приводило к сокращению числа обращений за медицинской помощью по поводу респираторных инфекций с  $7,4 \pm 1,19$  до  $3,54 \pm 1,18$  ( $p < 0,001$ ) и с  $7,6 \pm 1,32$  до  $3,36 \pm 1,17$  ( $p < 0,001$ ) эпизода в год соответственно [23].

### Заключение

Таким образом, в микробиологическом пейзаже ВДП у взрослых с рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями ВДП и часто болеющих детей в острый период доминируют вирусы ОРВИ, иногда в сочетании с ГВ, а при хронизации воспаления преобладает смешанная бактериально-вирусная резидентная флора – условно-патогенные бактерии и вирусы герпес-группы, – которая при неблагоприятных условиях может приобретать вирулентные свойства и вовлекаться в патологический процесс. При отсутствии условно-патогенной бактериальной микрофлоры в поддержании хронического воспаления возрастает роль ГВ-агентов. Комбинация острых и персистирующих вирусных патогенов влияет на механизмы МИ СО ВДП, источая его защитные возможности, что выражается в потере контроля над воспалением, переходе в хронические, затяжные и рецидивирующие формы. Применение при частых воспалительных заболеваниях ВДП комплексной – этиотропной и иммуномодулирующей – терапии представляется наиболее эффективным методом преодоления несостоятельности защитных механизмов СО. Инозин пранобекс благодаря комбинированному (иммуномодулирующему и противовирусному) действию может быть препаратом выбора для лечения и профилактики рецидивирующих ОРВИ, в том числе и в сочетании с локальной активацией ГВ. Препарат инозин пранобекс Нормомед® отечественного производителя АО

«Валента Фарм» показал хороший профиль безопасности и биоэквивалентности. Несомненными преимуществами данного лекарственного средства является его доступность (препарат широко представлен в ассортименте фармацевтической сети) и наличие разных лекарственных форм (таблетки 500 мг и сироп 50 мг/мл) [24], что расширяет возможности применения препарата Нормомед® как у взрослых, так и у детей с удобным режимом дозирования. Нам представляется целесообразным дальнейшее изучение влияния препарата на факторы МИ при рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях ВДП у пациентов разных возрастных групп, что позволит разработать оптимальные схемы лечения, иммунореабилитации и иммунопрофилактики.

**Раскрытие интересов.** В подготовке материала принимала участие компания АО «Валента Фарм». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

**Disclosure of interest.** The JSC "Valenta Pharm" took part in the preparation of the article. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

**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.** Материал подготовлен при финансовой поддержке компании АО «Валента Фарм».

**Funding source.** This article was prepared with support by JSC "Valenta Pharm".

### Список сокращений

ВГЧ 6 – вирус герпеса человека 6-го типа  
ВДП – верхние дыхательные пути  
ВПГ – вирус простого герпеса  
ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр  
ГВ – герпес-вирус  
ГВИ – герпес-вирусная инфекция  
ДК – дендритные клетки  
ИО – иммунный ответ  
ИФН – интерферон  
ЛТ – лимфоидная ткань  
ЛУ – лимфатический узел

МИ – мукозальный иммунитет  
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РРФ – рецидивирующий ринофарингит  
СО – слизистая оболочка  
ЦМВ – цитомегаловирус  
Ig – иммуноглобулин  
NK-клетки (natural killer cells) – естественные клетки-киллеры  
Th – Т-хелпер  
TLR (Toll-like receptors) – Toll-подобный рецептор

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гуляева С.Ф., Ценеков А.С., Шихова Е.В., Гуляев П.В. Диспансеризация часто и длительно болеющих: эффективный путь снижения потерь во временной нетрудоспособности в рамках российского национального проекта «Здоровье». *Вятский медицинский вестник*. 2011;31(1):12-6 [Gulyaeva SF, Tsenekov AS, Shikhova YeV, Gulyaev PV. Clinical examination of frequently and often ill patients as an effective way to decrease losses on temporary disability within the limits of the Russian National Project "Health". *Medical Newsletter of Vyatka*. 2011;31(1):12-6 (in Russian)].
2. Гончарова О.В., Куранов Г.В. Современные подходы к лечению часто болеющих детей. *Практика педиатра*. 2016;1:24-9 [Goncharova OV, Kuranov GV. Modern approaches to the treatment of frequently ill children. *Paediatrician Practice*. 2016;1:24-9 (in Russian)].
3. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. Клинические рекомендации. М., 2022. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/724\\_1?ysclid=m2u4dkdvoj763299328](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/724_1?ysclid=m2u4dkdvoj763299328). Ссылка активна на 25.08.2024 [Ostrye respiratornye virusnyye infektsii]

- (ORVI) u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow, 2022. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/724\\_1?ysclid=m2u4dkd-voj763299328](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/724_1?ysclid=m2u4dkd-voj763299328). Accessed: 25.08.2024 (in Russian)].
4. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика. *Терапевтический архив*. 2018;90(1):22-6 [Bilichenko TN, Chuchalin AG. Morbidity and mortality of the Russian population from acute respiratory viral infections, pneumonia and vaccination. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(1):22-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201890122-26
  5. Баймаканова Г.Е., Хатков И.Е., Дудина Г.А., и др. Клинический портрет пациента с COVID-19. *Терапевтический архив*. 2021;93(11):1283-9 [Baimakanova GE, Khatkov IE, Dudina GA, et al. Clinical portrait of a patient with COVID-19. The experience of a multidisciplinary clinic. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(11):1283-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.11.201191
  6. Крюков А.И., Туровский А.Б., Колбанова И.Г., Кудрявцева Ю.С. Особенности течения инфекционного процесса при патологии верхних дыхательных путей. *РМЖ*. 2016;21:1399-402 [Kryukov AI, Turovskiy AB, Kolbanova IG, Kudryavtseva YuS. Infectious disease in upper respiratory tract disorders. *RMJ*. 2016;21:1399-402 (in Russian)].
  7. Зуйкова И.Н., Щубелко Р.В., Шульженко А.Е. Иммуносупрессивная роль микробиологического пейзажа верхних дыхательных путей у часто болеющих взрослых. *Российский аллергологический журнал*. 2018;15(15):40-4 [Shchubelko RV, Zuiikova IN, Shuljenko AE. Immunosuppressive role of the microflora of the upper respiratory tract in the frequently affected adult patients. *Russian Journal of Allergy*. 2018;15(15):40-4 (in Russian)].
  8. Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е., и др. Рецидивирующие воспалительные заболевания ротоглотки – роль факторов мукозального иммунитета. *Иммунология*. 2019;40(1):35-42 [Shchubelko RV, Zuiikova IN, Shuljenko AE, et al. Relapsing inflammatory diseases of the oropharynx – the role of mucosal immunity factors. *Immunologiya*. 2019;40(1):35-42 (in Russian)]. DOI:10.24411/0206-4952-2019-11004
  9. Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Мукозальный иммунитет верхних дыхательных путей. *Иммунология*. 2018;39(1):81-8 [Shchubelko RV, Zuiikova IN, Shuljenko AE. Mucosal immunity of the upper respiratory tract. *Immunologiya*. 2018;39(1):81-8 (in Russian)]. DOI:10.18821/0206-4952-2018-39-1-81-88
  10. Рандомизированное перекрестное двухпериодное исследование биоэквивалентности с адаптивным дизайном препаратов Инозин, таблетки 500 мг (производитель: АО «Фармасинтез», Россия; держатель РУ: не применимо) и Isoprinosine, таблетки 500 мг (производитель: EWOPHARMA AG ROMANIA, Румыния; держатель РУ: EWOPHARMA INTERNATIONAL S.R.O) у здоровых добровольцев после однократного приема каждого из препаратов после еды. Режим доступа: <https://grlsbase.ru/clinicaltrials/mnn/205/cltr?page=2>. Ссылка активна на 25.08.2024 [Randomizirovannoe perekrestnoe dvukhperiodnoe issledovanie bioekvivalentnosti s adaptivnym dizainom preparatov Inozin, tabletki 500 mg (proizvoditel': AO «Farmasintez», Rossiia; derzhatel' RU: ne primenimo), i Isoprinosine, tabletki 500 mg (proizvoditel': EWOPHARMA AG ROMANIA, Rumyniia; derzhatel' RU: EWOPHARMA INTERNATIONAL S.R.O) u zdorovykh dobrovol'tsev posle odnokratnogo priema kazhdogo iz preparatov posle edy. Available at: <https://grlsbase.ru/clinicaltrials/mnn/205/cltr?page=2>. Accessed: 25.08.2024 (in Russian)].
  11. Савенкова М.С., Балакирева Г.М., Румянцева И.Г. Показания и опыт применения инозина пранобекса в педиатрической практике. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2017;4:52-5 [Savenkova MS, Balakireva GM, Rummyantseva IG. Indications and experience in the use of inosine pranobex in pediatric practice. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2017;4:52-5 (in Russian)].
  12. Majewska A, Lasek W, Mlynarczyk G. Inosine pranobex – cytotoxic activities and effect of on replication of human parainfluenza viruses (HPIV-2, HPIV-4), enteroviruses (CA16, EV71) and adenoviruses (HAdV-2, HAdV-5) in vitro. *Med Dosw Mikrobiol*. 2015;67(2):107-13. PMID:26591662
  13. Campoli-Richards DM, Sorokin EM, Heel RC. Inosine pranobex. *Drugs*. 1986;32(5):383-24. PMID:2431857
  14. Sliva J, Pantzartzi CN, Votava M. Inosine pranobex: A key player in the game against a wide range of viral infections and non-infectious diseases. *Adv Ther*. 2019;36(8):1878-905. DOI:10.1007/s12325-019-00995-6
  15. Gordon P, Brown ER. The antiviral activity of Isoprinosine. *Can J Microbiol*. 1972;18(9):1463-70. PMID:4341918
  16. Waldman RH, Ganguly R. Therapeutic efficacy of inosiplex (Isoprinosine) in rhinovirus infection. *Ann N Y Acad Sci*. 1977;284:153-60. PMID:81636
  17. Beran J, Špajdel M, Sliva J. Inosine pranobex deserves attention as a potential immunomodulator to achieve early alteration of the COVID-19 disease course. *Viruses*. 2021;13(11):2246. DOI:10.3390/v13112246
  18. Beran J, Šaláková E, Špajdel M, et al. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4 randomised placebo-controlled double-blind study. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):648. DOI:10.1186/s12879-016-1973-7
  19. Borges M, Borges J, Bastidas R, et al. Estudio experimental: Manejo del metisoprinol en pacientes con COVID-19. *Univ Cienc Tecnol*. 2020;24(103):41-50. DOI:10.47460/uct.v24i103.356
  20. Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Лысенкова М.Ю., Горелов А.В. Сравнительный анализ схем терапии у детей с ежемесячными респираторными заболеваниями и реактивацией инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа. *Вопросы практической педиатрии*. 2018;13(5):74-82 [Melekhina EV, Muzyka AD, Lysenkova MYu, Gorelov AV. A comparative analysis of therapeutic regimens in children with monthly respiratory infections and reactivation of infection caused by human herpesvirus type 6. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;13(5):74-82 (in Russian)]. DOI:10.20953/1817-7646-2018-5-74-82
  21. Мелехина Е.В., Преображенская Д.В., Музыка А.Д., и др. Рецидивирующие респираторные заболевания и активные герпесвирусные инфекции у детей. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(11):704-12 [Melekhina EV, Preobrazhenskaia DV, Muzyka AD, et al. Recurrent respiratory infections and active herpesvirus infections in children: problems and solutions. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(11):704-12 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2023-7-11-2
  22. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В. Эффективность комплексного использования инозина пранобекса и рекомбинантного интерферона-α2β при хронической Эпштейн-Барр вирусной инфекции у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2015;14(4):31-45 [Simovanyan EN, Denisenko VB, Grigoryan AV. The effectiveness of complex use of inosine pranobex and recombinant interferon-α2β by chronic Epstein-Barr virus infection in frequently ill children. *Children Infections*. 2015;14(4):31-45 (in Russian)].
  23. Белан Э.Б., Садчикова Т.Л., Панина А.А., и др. Оптимизация терапии рецидивирующего ринофарингита, ассоциированного с цитомегаловирусом или вирусом Эпштейн-Барр, у детей. *Фарматека*. 2015;14(307):35-40 [Belan EB, Sadchikova TL, Panina AA, et al. Optimization of therapy of recurrent cytomegalovirus- and Epstein-Barr virus-associated rhinopharyngitis in children. *Pharmateca Medical Journal*. 2015;14(307):35-40 (in Russian)].
  24. Самощенко И.Ф., Гаранкина Р.Ю., Бобкова Е.А., Омельченко А.А. Изучение ассортимента противовирусных лекарственных препаратов с углубленным товароведческим анализом препарата Нормомед®. *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова*. 2021;1(22):41-51 [Samoshchenkova IF, Garankina RY, Bobkova EA, Omelchenko AA. The research of the range of antiviral drugs with in-depth merchandising analysis of the Normomed drug. *Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences*. 2021;1(22):41-51 (in Russian)]. DOI:10.25587/SVFU.2021.22.1.006

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.10.2024



# Антикоагулянтная терапия при хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий

М.В. Серова<sup>✉1,2</sup>, Ю.С. Сазонова<sup>1</sup>, А.С. Деревинская<sup>1</sup>, А.С. Стеклов<sup>1</sup>, Д.А. Андреев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы;

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

## Аннотация

Фибрилляция предсердий (ФП) и сердечная недостаточность (СН) часто сопутствуют друг другу, так как имеют схожие факторы риска возникновения и патофизиологические механизмы. Известно, что наличие ФП у больных с СН ассоциировано с более частыми госпитализациями и худшим прогнозом. Пациенты с ФП и СН имеют высокий риск тромбоземболических осложнений, в связи с чем назначение антикоагулянтов является важным звеном их терапии. Применение антагонистов витамина К сопряжено с трудностями достижения целевого уровня антикоагуляции ввиду межлекарственных взаимодействий и сопутствующей патологии пациентов. Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) являются приоритетными препаратами из-за более благоприятного соотношения риска и пользы у данной группы пациентов. В то же время больные с СН зачастую требуют персонализированного подхода при выборе антикоагулянта в связи с одновременно повышенным риском тромбоземболических осложнений и кровотечений, а также большого количества сопутствующей патологии. В статье представлены результаты субанализов ключевых исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности ПОАК у пациентов с СН и ФП по сравнению с антагонистами витамина К. Также обсуждаются особенности применения ПОАК у пациентов с хронической болезнью почек.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, антикоагулянтная терапия

**Для цитирования:** Серова М.В., Сазонова Ю.С., Деревинская А.С., Стеклов А.С., Андреев Д.А. Антикоагулянтная терапия при хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий. Терапевтический архив. 2024;96(11):1083–1088. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.203071

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

## Anticoagulant therapy for chronic heart disease atrial failure and fibrillation: A review

Maria V. Serova<sup>✉1,2</sup>, Yulia S. Sazonova<sup>1</sup>, Anastasiia S. Derevinskaiia<sup>1</sup>, Alexander S. Steklov<sup>1</sup>, Denis A. Andreev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

Atrial fibrillation (AF) and heart failure (HF) often accompany each other, as they share similar risk factors and pathophysiological mechanisms. AF in patients with HF is known to increase hospitalizations and worsen prognosis. A combination of AF and HF translates into high risks of thromboembolic complications, which renders anticoagulants an important aspect of therapy for these patients. Vitamin K antagonists make achieving the target level of anticoagulation challenging due to drug interactions and comorbidities. Direct oral anticoagulants (DOACs) are preferred medications owing to a more favorable risk-benefit ratio in this group of patients. At the same time, patients with HF often require a personalized approach when choosing an anticoagulant due to increased risks of thromboembolic complications and bleeding, as well as multiple comorbidities. The article presents the results of sub-analyses of key studies on the efficacy and safety of DOACs vs vitamin K antagonists in patients with HF and AF. It also explores DOACs use in patients with chronic kidney disease.

**Keywords:** atrial fibrillation, heart failure, anticoagulant therapy

**For citation:** Serova MV, Sazonova YuS, Derevinskaiia AS, Steklov AS, Andreev DA. Anticoagulant therapy for chronic heart disease atrial failure and fibrillation: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(11):1083–1088. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.203071

## Эпидемиология и патогенез ФП и СН

Несмотря на достигнутые успехи в скрининге и лечении фибрилляции предсердий (ФП), эта аритмия по-прежнему остается самой распространенной в мире [1, 2]. У каждого третьего человека в возрасте старше 55 лет может развиться мерцательная аритмия [2]. Существенной проблемой являются бессимптомные формы ФП, затруд-

няющие своевременную диагностику и предотвращение развития осложнений. До 50–87% больных исходно не испытывают симптомы [3–5]. ФП ассоциируется с такими неблагоприятными исходами, как ишемический инсульт (ИИ) и тромбоземболии других локализаций, сердечная недостаточность (СН), снижение переносимости нагрузки и качества жизни, деменция, депрессия, госпитализа-

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Серова Мария Владимировна** – канд. мед. наук, врач-кардиолог ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова», доц. каф. кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: yamarfa@yandex.ru

✉ **Maria V. Serova.** E-mail: yamarfa@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0608-9205

ции в стационар, а также повышает риск смерти от всех причин [1, 2].

ФП усугубляет течение СН, а также может являться непосредственной причиной ее развития, вызывая развитие тахикардической кардиомиопатии. ФП приводит к потере предсердной надбавки в диастолическое наполнение левого желудочка (ЛЖ), нерегулярности интервала RR, увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС), развитию предсердной атриопатии. В свою очередь, патологические процессы, которые запускаются при СН, предрасполагают к возникновению ФП. СН приводит к структурным изменениям сердца (дилатации левого предсердия, гипертрофии ЛЖ), развитию интрамиокардиального фиброза, хронического воспаления, нейрогуморальных изменений, электрического ремоделирования миокарда. Распространенность ФП у пациентов с СН может достигать 50% [6–8] и зависит от тяжести течения заболевания [7].

Согласно промежуточному анализу исследования «ПРИОРИТЕТ-ХСН» частота выявления ФП и трепетания предсердий составила 38,8% с практически равномерным распределением среди разных субпопуляций больных с СН: 37% при СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ (СНнФВ); 37,5% при СН с умеренной сниженной ФВ ЛЖ (СНунФВ) и 42% при СН с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ) [9].

ФП у пациентов с СН ассоциируется с повышением риска госпитализаций по поводу декомпенсации СН, смерти от всех причин [7, 8], снижения функции почек [8]. Развитие СН у пациентов с ФП увеличивает риск общей смертности, госпитализаций [10, 11] и кровотечений [10].

Действующие рекомендации предлагают многоступенчатый подход к ведению пациентов с СН и ФП, который заключается в анализе и лечении причин и провоцирующих факторов ФП, назначении базисной терапии СН, предотвращении тромбоэмболических осложнений (ТЭО), контроле ЧСС, контроле ритма [12, 13]. Исследования последних лет свидетельствуют о приоритете тактики контроля ритма над контролем ЧСС у пациентов с СН [14, 15].

### АК-терапия при СН и ФП

Независимо от выбранной стратегии контроля ритма или ЧСС антикоагулянтная (АК)-терапия является одним из ключевых звеньев ведения данных пациентов. СН – независимый фактор риска ТЭО у пациентов с ФП [1, 2]. Даже без ФП частота развития инсульта у пациентов с СН при синусовом ритме составляет 3,4% [16], частота повторного нарушения мозгового кровообращения достигает 12% [17], а «немые» тромбоэмболии в головной мозг развиваются примерно у 35% больных с дилатационной кардиомиопатией [18]. К патогенетическими факторам, приводящим к

протромботическому статусу при СН, относятся: снижение кровотока из-за уменьшения сердечного выброса, дилатации полостей сердца и снижения сократимости, хроническое воспаление, эндотелиальная дисфункция, нарушения гемостаза, нейрогуморальная активация, дисбаланс между коагуляцией и фибринолизом [19, 20]. Согласно шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 1 балл засчитывается при указании в анамнезе на недавнюю декомпенсацию СН, независимо от ФВ ЛЖ, или умеренно-тяжелую систолическую дисфункцию ЛЖ. При наличии 1 балла следует назначить (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств 2), а при 2 у мужчин и 3 у женщин – рекомендовано назначить (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 2) АК-терапию [1].

Несмотря на важность АК-терапии у пациентов с СН, частота ее назначения в реальной клинической практике остается низкой. По данным «Приоритет-ХСН», АК при наличии показаний принимали 32% пациентов [9].

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) являются приоритетными препаратами для лечения пациентов с ФП и СН по сравнению с антагонистами витамина К (АВК) [1, 2, 12, 13]. Наличие множественной сопутствующей патологии, хронической болезни почек (ХБП), межлекарственные взаимодействия приводят к трудностям подбора дозы АВК. СН является независимым фактором риска низкого процента нахождения международного нормализованного отношения (МНО) в терапевтическом диапазоне [21, 22]. В субанализах исследований ROCKET AF и RE-LY терапевтический диапазон у пациентов с СН был ниже по сравнению с пациентами без СН [23, 24]. Кроме того, наличие СН приводит к повышению риска кровотечений [25, 26]. По данным N. Jones и соавт., частота развития кровотечений у пациентов с ФП и СН практически вдвое больше, чем у пациентов без СН [27]. В исследовании PREFER in AF – HF частота больших кровотечений у пациентов с ФП и СН составила 3,6% [28]. ПОАК, по сравнению с АВК, имеют более благоприятный профиль риска и пользы от проводимой терапии, что продемонстрировано в метаанализе C. Ruff и соавт. [29].

### Результаты субанализов ключевых исследований

В субанализ исследования RE-LY, сравнивающего терапию дабигатрана этексилатом и варфарином, включены 4904 больных с СН, которая определялась как наличие симптомов не ниже II функционального класса по NYHA в течение 6 мес до скрининга у пациентов с указанием ранее в анамнезе на госпитализацию по поводу застойной СН. Частота ТЭО у пациентов, принимающих дабигатрана этексилат, была сопоставима с частотой в группе варфарина при

## Информация об авторах / Information about the authors

**Сазонова Юлия Сергеевна** – канд. мед. наук, врач-кардиолог ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова»

**Деревинская Анастасия Сергеевна** – врач-кардиолог ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова»

**Стеклов Александр Сергеевич** – врач – сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова»

**Андреев Денис Анатольевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Yulia S. Sazonova.** ORCID: 0000-0002-7825-3513

**Anastasiia S. Derevinskaiia.** ORCID: 0000-0003-2301-0626

**Alexander S. Steklov.** ORCID: 0000-0001-7687-3201

**Denis A. Andreev.** ORCID: 0000-0002-0276-7374

приеме дозы 110 мг 2 раза в сутки (95% доверительный интервал – ДИ 0,69–1,42, отношение рисков – ОР 0,99) и ниже при приеме 150 мг 2 раза в сутки (95% ДИ 0,51–1,10, ОР 0,75). Риск сердечно-сосудистой смерти не различался в трех группах. Терапия обеими дозами дабигатрана этексилата по сравнению с варфарином сопровождалась снижением частоты больших кровотечений: для дозы 110 мг 2 раза в день показатель ОР составил 0,83 (95% ДИ 0,64–1,09), для 150 мг 2 раза в сутки ОР 0,79 (95% ДИ 0,60–1,03). Обе дозы дабигатрана этексилата ассоциировались с более низким риском внутрисердечных кровоизлияний. Эффективность терапии не различалась в зависимости от наличия или отсутствия СН, а также от ФВ ЛЖ и тяжести СН [24].

В субанализе ROCKET AF продемонстрировано, что ривароксабан у пациентов с СН ( $n=9033$ ) не менее эффективен в предотвращении ТЭО по сравнению с варфарином, что было сопоставимо с пациентами без СН (95% ДИ 0,74–1,13, ОР 0,91 при СН и 95% ДИ 0,85–1,09, ОР 0,84 без СН;  $p=0,62$ ). Пациенты включались при наличии в анамнезе СН или снижении ФВ ЛЖ менее 40%. Эффективность ривароксабана была одинаковой у больных с СНнФВ и СНсФВ и с разным функциональным классом по NYHA. Риск развития больших и клинически значимых малых кровотечений был сопоставим в группе ривароксабана и варфарина независимо от наличия или отсутствия СН ( $p=0,99$ ). У пациентов с СН, принимающих ривароксабан, частота геморрагического инсульта была ниже, чем у принимающих варфарин (95% ДИ 0,19–0,76, ОР 0,38), межгрупповая статистическая разница между пациентами с СН и без СН не достигнута ( $p=0,067$ ) [23].

Эффективность и безопасность апиксабана по сравнению с варфарином у пациентов с СН проанализирована в субанализе ARISTOTLE. Больные разделены на 3 группы: без СН и без систолической дисфункции ЛЖ (без симптомов СН и с ФВ ЛЖ >40%,  $n=8728$ ); с СНсФВ (с наличием клинической картины СН и с ФВ ЛЖ >40%,  $n=3207$ ); с систолической дисфункцией ЛЖ с наличием или без симптомов СН (с ФВ ЛЖ ≤40%,  $n=2736$ ). В качестве комбинированных конечных точек оценивались: риск системных тромбоэмболических событий или смерть, а также суммарный риск ТЭО, смерти и больших кровотечений (суммарный клинический эффект). Частота развития комбинированных конечных точек была выше в группе систолической дисфункции ЛЖ, чем у пациентов с СНсФВ и без СН, однако данное повышение обусловлено увеличением риска смерти от всех причин. Риск тромбоэмболических событий не различался достоверно в трех группах. Отсутствие значимого повышения ТЭО у пациентов с СН и/или систолической дисфункцией ЛЖ по сравнению с остальными пациентами могло быть обусловлено, по мнению исследователей, непосредственно приемом АК.

Преимущество апиксабана по сравнению с варфарином продемонстрировано во всех трех исследуемых группах без достоверных различий. Терапия апиксабаном ассоциировалась с меньшим риском развития ИИ и других ТЭО, а также геморрагического инсульта. Прием апиксабана сопровождался статистически достоверным снижением риска смерти от всех причин, что не продемонстрировано при приеме других ПОАК. У пациентов, принимающих апиксабан, достоверно реже возникали кровотечения (кроме желудочно-кишечных кровотечений в группе СНсФВ). В общей популяции больных исследования ARISTOTLE продемонстрирован лучший суммарный клинический эффект (риск ТЭО, смерти и больших кровотечений) в группе апиксабана по сравнению с варфарином (95% ДИ 0,78–0,92,

ОР 0,85;  $p<0,001$ ). При проведении субанализа данный эффект был сопоставим в трех подгруппах: ОР у больных с систолической дисфункцией ЛЖ составило 0,93 (95% ДИ 0,78–1,12), у больных с СНсФВ – 0,86 (95% ДИ 0,71–1,05), в отсутствие СН и систолической дисфункции – 0,83 (95% ДИ 0,73–0,95);  $p=0,59$  для межгрупповых различий.

У пациентов в группе систолической дисфункции ЛЖ в анамнезе чаще встречался перенесенный инфаркт миокарда, реваскуляризация миокарда, курение, персистирующая форма ФП, анемия. У больных с СН средний балл по шкале CHA2DS2-VASc был выше по сравнению с пациентами без СН. Многофакторный анализ показал тренд в сторону увеличения ТЭО у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и СНсФВ, хотя разница не достигла статистической достоверности. Несмотря на более тяжелый профиль сопутствующих заболеваний и больший риск ТЭО у пациентов с СН, в данной группе продемонстрировано статистически достоверное преимущество апиксабана по сравнению с варфарином [30].

Следует отметить, что апиксабан – единственный ПОАК, показавший превосходство над варфарином в эффективности и безопасности в подгруппе пациентов с СНнФВ и по безопасности в подгруппе больных с СНсФВ.

Результаты исследования ARISTOTLE проанализированы в зависимости от возраста пациентов. Так, 1/3 больных были старше 75 лет и у 13% пациентов возраст составил 85 лет и более, 790 больных старше 75 лет принимали редуцированную дозу апиксабана 2,5 мг 2 раза в сутки. Несмотря на значительное увеличение риска ТЭО и кровотечений среди больных старшей возрастной группы, апиксабан был более эффективен, чем варфарин, в предотвращении развития инсульта, смерти от всех причин и более безопасным в отношении риска больших и интракраниальных кровотечений, независимо от возраста и дозы препарата ( $p>0,11$  для межгрупповых различий) [31].

В субанализе исследования ENGAGE AF-TIMI 48 пациенты разделены на 3 группы: без СН ( $n=5926$ ), с СН I–II функционального класса по NYHA ( $n=6344$ ) и III–IV функционального класса по NYHA ( $n=1801$ ). Эдоксабан был не хуже по эффективности, чем варфарин, при снижении частоты больших кровотечений без межгрупповых различий [32].

### АК-терапия при ХБП

ХБП является независимым фактором риска развития ФП, ассоциируется с повышенным риском ТЭО и кровотечений. Распространенность ХБП среди пациентов с СН может достигать 50% [33, 34]. Назначение АВК при ХБП сопряжено с повышением риска нахождения МНО за пределами терапевтических значений, увеличением частоты больших кровотечений [35, 36]. Более безопасный профиль ПОАК и большая эффективность в предотвращении инсульта делают их предпочтительными препаратами по сравнению с АВК в данной группе пациентов [37]. При приеме ПОАК реже развивается снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а также острое повреждение почек. АВК могут вызывать кальцификацию сосудов, тогда как для ПОАК описан васкулопротективный эффект, с которым отчасти связывают более благоприятный профиль действия при ХБП [37].

В субанализе ROCKET AF у пациентов с ухудшением функции почек за период наблюдения (26,3% больных) ривароксабан был более эффективным по сравнению с варфарином в предотвращении развития ТЭО и смерти от всех причин. Разницы в частоте больших и других клинически

значимых кровотечений не получено. Следует отметить, что медиана СКФ исходно составляла 68 (53; 88) мл/мин, отклонение в динамике – 4 (от -11 до -3) мл/мин. СКФ < 30 мл/кг/мин являлась критерием исключения. Снижение СКФ за период исследования достоверно повышало риск общей и сердечно-сосудистой смертности [38].

В субанализе RELY снижение СКФ ассоциировалось с увеличением частоты развития ТЭО и больших кровотечений, геморрагического инсульта и жизнеугрожающих кровотечений. Пациенты с СКФ < 30 мл/кг/мин не включались в исследование. Дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза в сутки был эффективнее варфарина в предотвращении ТЭО, независимо от уровня снижения СКФ, тогда как действие препарата в дозе 110 мг 2 раза в день было сопоставимо с АВК. Дабигатрана этексилат снижал риск развития геморрагического инсульта по сравнению с варфарином, независимо от СКФ (при расчете по формуле Кокрофта–Голта). При приеме препарата в дозе 220 мг/сут частота больших кровотечений снижалась, а при приеме 300 мг/сут не различалась по сравнению с варфарином. Разница была наименее значимой в группе пациентов с СКФ < 50 мл/мин и наиболее значимой при СКФ > 80 мл/мин. Различия были статистически достоверны при расчете СКФ по формуле СКД-ЕРІ. При расчете СКФ по цистатину С разницы по кровотечениям между исследуемыми антикоагулянтами не получено [39].

Эффективность и безопасность апиксабана у пациентов с ХБП изучались в субанализе ARISTOTLE. У 50% больных СКФ составляла от 50 до 80 мл/мин и у 15% – менее 50 мл/мин. Критериями исключения являлись креатинин более 2,5 мг/дл или СКФ < 25 мл/мин. У пациентов с ХБП увеличивался риск инсульта, общей смертности и больших кровотечений. При СКФ ≤ 50 мл/мин риск смерти от всех причин увеличивался в 3 раза. Несмотря на повышенный риск ТЭО, продемонстрировано преимущество апиксабана по сравнению с варфарином в снижении частоты развития конечных точек (инсульта или системных тромбоэмболических событий, смерти от всех причин) у пациентов со снижением СКФ, что не зависело от метода расчета СКФ. Прием апиксабана ассоциировался с достоверным снижением риска больших кровотечений. Данный эффект был наиболее значительным у пациентов с тяжелой ХБП со снижением СКФ ≤ 50 мл/мин, у которых риск кровотечений наиболее высокий, что отличает апиксабан от других ПОАК. После повторного анализа данных с проведением стандартизации по дозе, а также после исключения пациентов, принимающих апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки, сохранялось преимущество апиксабана перед варфарином со статистической значимостью [40].

В субанализе ENGAGE AF-TIMI 48 оценивались эффективность и безопасность эдоксабана в зависимости от уровня СКФ. Снижение клиренса креатинина менее 30 мл/мин являлось критерием исключения. Эдоксабан одинаково снижал риск ТЭО при СКФ менее и более 50 мл/мин. Выявлено снижение относительной эффективности препарата у пациентов с более высокими значениями СКФ (> 90 мл/мин). Частота кровотечений была ниже по сравнению с варфарином во всех группах пациентов независимо от наличия или отсутствия ХБП [41].

Наиболее тяжелую группу представляют пациенты с поздними стадиями ХБП (СКФ ≤ 45 мл/кг/мин). Следует отметить, что почечная экскреция дабигатрана этексилата составляет 80%, ривароксабана – 66%, эдоксабана – 50% и апиксабана – 27%. Согласно действующим рекомендациям у пациентов с СКФ 15–29 мл/мин следует назначать апи-

ксабан 2,5 мг 2 раза в сутки, ривароксабан – 15 мг/сут или эдоксабан 30 мг/сут [1, 2].

В настоящее время накоплено небольшое количество данных о возможности применения ПОАК на поздних стадиях ХБП. В данной группе пациентов значительно повышены риски как ТЭО, так и кровотечений. В то же время рандомизированные исследования, сравнивающие проведение с отсутствием АК-терапии с оценкой суммарного клинического эффекта, не проводились.

В двух метаанализах по оценке безопасности применения АВК у пациентов с поздними стадиями ХБП не продемонстрировано влияния терапии на общую смертность, выявлено повышение риска геморрагического инсульта при сопоставимой [42] или сниженной [43] по сравнению с группой контроля частотой развития ИИ.

В ряде небольших исследований у пациентов с поздними стадиями ХБП, принимающих апиксабан, продемонстрированы сопоставимые с варфарином риски ТЭО и кровотечений [44, 45], что свидетельствует о том, что препарат может являться альтернативой варфарину. Однако небольшой объем выборки исследуемых пациентов не позволяет в настоящее время сделать вывод о преимуществе какого-либо АК-препарата у данной категории больных.

Безопасность и клиническое преимущество применения ПОАК у пациентов с ХБП IV–V стадии требуют дальнейшего изучения. Учитывая недостаточное количество полученных данных, решение о назначении АК-терапии у таких пациентов должно приниматься индивидуально мультидисциплинарной командой [1].

## Заключение

Приведенные субанализы демонстрируют сопоставимую или большую эффективность ПОАК по сравнению с АВК у пациентов с СН при более безопасном профиле в отношении развития клинически значимых кровотечений и геморрагического инсульта. Кроме того, прием апиксабана достоверно ассоциируется со снижением общей смертности в данной группе больных [30], независимо от возраста пациентов и дозы [31], а также со снижением риска кровотечения при СКФ < 50 мл/кг/мин [40], что свидетельствует о том, что прием данного препарата может иметь наиболее благоприятное соотношение риска и пользы у пациентов с СН и сопутствующей патологией.

Пациенты с СН и ФП представляют сложную для курации группу больных в связи с одновременно высоким риском ТЭО и кровотечений. ПОАК являются приоритетными по сравнению с АВК благодаря более безопасному профилю лечения. При назначении АК-терапии следует учитывать сопутствующую патологию и факторы риска, наличие или отсутствие ХБП, межгрупповые лекарственные взаимодействия, что требует персонализированного подхода к выбору оптимального препарата.

**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

АВК – антагонист витамина К  
 АК – антикоагулянт  
 ДИ – доверительный интервал  
 ИИ – ишемический инсульт  
 ЛЖ – левый желудочек  
 МНО – международное нормализованное отношение  
 ОР – отношение рисков  
 ПОАК – прямой оральный антикоагулянт  
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
 СН – сердечная недостаточность  
 СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка  
 СНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка  
 ТЭО – тромбоэмболические осложнения  
 ФВ – фракция выброса  
 ФП – фибрилляции предсердий  
 ХБП – хроническая болезнь почек  
 ЧСС – частота сердечных сокращений

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594 [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for atrial fibrillation and atrial flutter. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2021;26(7):4594 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;42:373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612
3. Rienstra M, Vermond RA, Crijns HJGM, et al. Asymptomatic persistent atrial fibrillation and outcome: results of the RACE study. *Heart Rhythm*. 2014;11(6):939-45. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.03.016
4. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med*. 2015;128(5):509-18.e2. DOI:10.1016/j.amjmed.2014.11.026
5. Siontis KC, Gersh BJ, Killian JM, et al. Typical, atypical, and asymptomatic presentations of new-onset atrial fibrillation in the community: Characteristics and prognostic implications. *Heart Rhythm*. 2016;13(7):1418-24. DOI:10.1016/j.hrthm.2016.03.003
6. Anker SD, Usman M, Anker MS, et al. Patient phenotype profiling in heart failure with preserved ejection fraction to guide therapeutic decision making. A scientific statement of the Heart Failure Association, the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology, and the European Society of Hypertension. *Eur J Heart Fail*. 2023;25:936-55. DOI:10.1002/ehf.2894
7. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol*. 2003;91(6A):2D-8D. DOI:10.1016/s0002-9149(02)03373-8
8. Diaz J, Martinez F, Calderon JM, et al. Incidence and impact of atrial fibrillation in heart failure patients: real-world data in a large community. *ESC Heart Failure*. 2022;9:4230-9. DOI:10.1002/ehf2.14124
9. Шлякто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации «ПРИОРИТЕТ-ХСН»: исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5593 [Shlyakhto EV, Belenkov YuN, Boytsov SA, et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation
10. Pandey A, Kim S, Moore C, et al. ORBIT-AF investigators and patients. Predictors and prognostic implications of incident heart failure in patients with prevalent atrial fibrillation. *JACC Heart Fail*. 2017;5:44-52. DOI:10.1016/j.jchf.2016.09.016
11. Weber C, Hung J, Hickling S, et al. Incidence, predictors and mortality risk of new heart failure in patients hospitalised with atrial fibrillation. *Heart*. 2021;107:1320-6. DOI:10.1136/heartjnl-2020-318648
12. Терещенко С.Н., Галывич А.С., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311-74 [Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2020;25(11):311-74 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
13. McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
14. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen JD, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;378(5):417-27. DOI:10.1056/NEJMoa1707855
15. Sohns C, Fox H, Marrouche N, et al. Catheter Ablation in End-Stage Heart Failure with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2023;389(15):1380-9. DOI:10.1056/NEJMoa2306037
16. Abdul-Rahim AH, Perez AC, Fulton RL, et al. Risk of Stroke in Chronic Heart Failure Patients Without Atrial Fibrillation: Analysis of the Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial Heart Failure (CORONA) and the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca-Heart Failure (GISSI-HF) Trials. *Circulation*. 2015;131(17):1486-94. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013760
17. Witt BJ, Brown RD Jr. Ischemic stroke after heart failure: a community-based study. *Am Heart J*. 2006;152(1):102-9. DOI:10.1016/j.ahj.2005.10.018
18. Kozdag G, Ciftci E, Ural D, et al. Silent cerebral infarction in chronic heart failure: ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(2):463-9. DOI:10.2147/vhrm.s2166
19. Lin AY, Dinatolo E, Metra M, et al. Thromboembolism in Heart Failure Patients in Sinus Rhythm: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Trials, and Future Direction. *JACC Heart Fail*. 2021;9(4):243-53. DOI:10.1016/j.jchf.2021.01.009

20. Lip GY, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(5):1424-6. DOI:10.1016/s0735-1097(99)00033-9
21. Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, et al. Patient characteristics associated with oral anticoagulation control: results of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). *J Thromb Haemost*. 2010;8:2182-91. DOI:10.1111/j.1538-7836.2010.03996.x
22. Atas H, Sahin AA, Atas DB, et al. Potential Causes and Implications of Low Target Therapeutic Ratio in Warfarin-Treated Patients for Thrombosis Prophylaxis: A Single-Center Experience. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(3):536-41. DOI:10.1177/1076029617695484
23. Van Diepen S, Hellkamp AS, Patel MR, et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Patients With Heart Failure and Nonvalvular Atrial Fibrillation: Insights From ROCKET AF. *Circ Heart Fail*. 2013;6:740-7. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000212
24. Ferreira J, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and symptomatic heart failure: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1053-61. DOI:10.1093/eurjhf/hft111
25. Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:173-80. DOI:10.1016/j.jacc.2010.09.024
26. DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL, et al. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J*. 2005;149:650-6. DOI:10.1016/j.ahj.2004.11.015
27. Jones NR, Smith M, Lay-Flurrie S, et al. Heart failure and major haemorrhage in people with atrial fibrillation. *Open Heart*. 2024;11(2):e002975. DOI:10.1136/openhrt-2024-002975
28. Siller-Matula JM, Pecan L, Patti G, et al. Heart failure subtypes and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation: The PREFER in AF - HF substudy. *Int J Cardiol*. 2018;265:141-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.04.093
29. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955962. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62343-0
30. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039
31. Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014;35:1864-72. DOI:10.1093/eurheartj/ehu046
32. Magnani G, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and heart failure: insights from ENGAGE AF-TIMI 48. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1153-61. DOI:10.1002/ejhf.595
33. Damman K, Valente MA, Voors AA, et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: An updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35:455-69. DOI:10.1093/eurheartj/ehs386
34. McAlister FA, Ezekowitz J, Tarantini L, et al. Renal dysfunction in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: Impact of the new Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Group formula. *Circ Heart Fail*. 2012;5:309-14. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.966242
35. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, et al. Kidney Function Influences Warfarin Responsiveness and Hemorrhagic Complications. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(4):912-21. DOI:10.1681/ASN.2008070802
36. Reinecke H, Brand E, Mesters R, et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:705-11. DOI:10.1681/ASN.2007111207
37. Dhaese SAM, De Vriese A. Oral Anticoagulation in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: Beyond Anticoagulation. *Mayo Clin Proc*. 2023;98(5):750-70. DOI:10.1016/j.mayocp.2023.01.007
38. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin: Insights From ROCKET AF. *Circulation*. 2016;134(1):37-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021890
39. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation*. 2014;129(9):961-70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628
40. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012;33(28):2821-30. DOI:10.1093/eurheartj/ehs274
41. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation*. 2016;134(1):24-36. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022361
42. Randhawa MS, Vishwanath R, Rai MP, et al. Association between use of warfarin for atrial fibrillation and outcomes among patients with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e202175. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.2175
43. Van der Meersch H, De Bacquer D, de Vriese AS. Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2017;184:37-46. DOI:10.1016/j.ahj.2016.09.016
44. Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the safety and effectiveness of apixaban versus warfarin in patients with severe renal impairment. *Pharmacotherapy*. 2017;37(4):412-9. DOI:10.1002/phar.1905
45. Heleniak Z, Papuga-Szela E, Krzysztow P, et al. Efficacy and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease Stage G4: A Single-Center Experience. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;76(6):671-7. DOI:10.1097/FJC.0000000000000911

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.11.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Лонг-ковид, тяжелое течение на фоне врожденных бронхоэктазов, синдром Вильямса–Кэмпбелла. Клиническое наблюдение

С.А. Прибылов<sup>1,2</sup>, Т.А. Маслова<sup>2</sup>, В.С. Прибылов<sup>1</sup>, К.О. Леонидова<sup>✉1,2</sup>, Н.Н. Прибылова<sup>1</sup>, А.П. Куц<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;

<sup>2</sup>ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» Минздрава Курской области, Курск, Россия

## Аннотация

Представлено клиническое наблюдение 18-летней пациентки с врожденными бронхоэктазами в сочетании с врожденной кистозной дегенерацией верхних долей обоих легких, синдромом Вильямса–Кэмпбелла, лонг-ковидом (тяжелое течение). Больная находилась на лечении в инфекционном отделении (трижды), с последующим переводом в пульмонологическое отделение ОБУЗ КОМКБ с 31.01.2023 по 02.05.2023. Пациентка готовится к трансплантации легких, зарегистрирована в центре трансплантологии им. акад. В.И. Шумакова с декабря 2021 г. Воздушным транспортом по линии санавиации в сопровождении реанимационной бригады больная при отрицательном мазке полимеразной цепной реакции на COVID-19 транспортирована 02.05.2023 в ФГБУ НМИЦ «ТИО им. акад. В.И. Шумакова». Указаны данные литературы о частоте ассоциации этих заболеваний, клинических особенностях, критериях диагностики и лечения, показания к трансплантации легких.

**Ключевые слова:** врожденные бронхоэктазы, кистозная дегенерация легких, синдром Вильямса–Кэмпбелла, легочная гипертензия, легочное сердце, лонг-ковид

**Для цитирования:** Прибылов С.А., Маслова Т.А., Прибылов В.С., Леонидова К.О., Прибылова Н.Н., Куц А.П. Лонг-ковид, тяжелое течение на фоне врожденных бронхоэктазов, синдром Вильямса–Кэмпбелла. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2024;96(11):1089–1095. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.202997

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

## Long-COVID, severe course, with congenital bronchiectasis, Williams–Campbell syndrome. Case report

Sergey A. Pribylov<sup>1,2</sup>, Tatyana A. Maslova<sup>2</sup>, Vladislav S. Pribylov<sup>1</sup>, Kristina O. Leonidova<sup>✉1,2</sup>, Nadezhda N. Pribylova<sup>1</sup>, Anna P. Kuts<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kursk State Medical University, Kursk, Russia;

<sup>2</sup>Kursk Regional Multi-Purpose Clinical Hospital, Kursk, Russia

## Abstract

We present a clinical observation of an 18-year-old female patient with congenital bronchiectasis combined with congenital cystic degeneration of the upper lobes of both lungs, Williams–Campbell syndrome, long-COVID, severe course. The patient was treated in infectious disease department (three times), with subsequent transfer to pulmonology department of Kursk Regional Multi-Purpose Clinical Hospital from 31.01.2023 to 02.05.2023. The patient was going to have lung transplantation, registered in Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs earlier. The patient was transported by air ambulance escorted by the resuscitation team to the Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs on 02.05.2023 with negative PCR COVID-19 test. The literature data on the frequency of association of these diseases, clinical features, criteria for diagnosis and treatment, indications for lung transplantation are presented.

**Keywords:** congenital bronchiectasis, cystic lung degeneration, Williams–Campbell syndrome, pulmonary hypertension, pulmonary heart, long-COVID

**For citation:** Pribylov SA, Maslova TA, Pribylov VS, Leonidova KO, Pribylova NN, Kuts AP. Long-COVID, severe course, with congenital bronchiectasis, Williams–Campbell syndrome. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(11):1089–1095. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.202997

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Леонидова Кристина Олеговна – клин. ординатор каф. внутренних болезней Института непрерывного образования ФГБОУ ВО КГМУ, врач инфекционного отделения инфекционного центра ОБУЗ КОМКБ. E-mail: k\_leonidova@list.ru

Прибылов Сергей Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней Института непрерывного образования ФГБОУ ВО КГМУ, зам. глав. врача по медицинской части ОБУЗ КОМКБ

Маслова Татьяна Александровна – канд. мед. наук, лечащий врач отделения пульмонологии ОБУЗ КОМКБ

Прибылов Владислав Сергеевич – клин. ординатор каф. анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии Института непрерывного образования ФГБОУ ВО КГМУ

✉ Kristina O. Leonidova. E-mail: k\_leonidova@list.ru; ORCID: 0000-0001-6120-6748

Sergey A. Pribylov. ORCID: 0000-0002-2913-493X

Tatyana A. Maslova. ORCID: 0009-0000-2330-8591

Vladislav S. Pribylov. ORCID: 0000-0002-4545-9339

## Введение

Врожденная бронхоэктазия в сочетании с кистозной дегенерацией легких представляет собой хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей со стойкой деформацией и расширением бронхов и выделением обильной гнойной мокроты [1, 2]. Для установления причины прогрессирования этого заболевания необходимо оценивать внутриутробный период развития ребенка и наличие инфекций, перенесенных матерью во время данной беременности. Бронхоэктазы, как правило, имеют тенденцию к утяжелению течения заболевания с возрастом. Также отмечено увеличение количества случаев бронхоэктазии у детей в связи с внедрением компьютерной томографии (КТ) во врачебную практику диагностики заболеваний дыхательной системы. В основе классификации данной группы заболеваний по этиологическому фактору лежит множество причин, например инфекционные агенты, иммунодефициты, системные ревматологические заболевания, а также генетическая предрасположенность [3].

Случаи врожденной бронхоэктазии регистрируются при аномалиях развития трахеобронхиального дерева, например при наследственном синдроме Вильямса–Кэмпбелла [4]. Эта патология диагностируется по данным КТ органов грудной клетки (ОГК), представляет собой врожденное генетически обусловленное заболевание со стороны дыхательной системы, а именно недоразвитие хрящей бронхов со II до VIII генерации [5]. Существует предположение об аутосомно-рецессивном наследовании порока, однако в настоящее время патологический ген не выделен. В большинстве случаев такой дефект бронхов имеет тенденцию к двустороннему распространению, хотя есть случаи и одностороннего поражения. В пользу врожденного происхождения синдрома Вильямса–Кэмпбелла говорит наличие одностороннего поражения хрящей проксимальных бронхов и отсутствие повреждений иных элементов стенки бронхов [6]. Клинически это выражается проявлением бронхиальной обструкции, начиная с первых месяцев жизни ребенка, а также частым присоединением вторичной бронхопневмонической инфекции. Синдром Вильямса–Кэмпбелла может проявиться уже в раннем детстве выраженной одышкой при небольшой физической нагрузке, периодически свистящим дыханием, слышимым на расстоянии, и кашлем с гнойной мокротой. На начальных этапах эту болезнь можно ошибочно принять за обструктивный бронхит, пневмонию и даже приступы бронхиальной астмы [7, 8].

В настоящее время наиболее информативными методами диагностики заболевания являются бронхоскопия и КТ высокого разрешения, которые рекомендованы для использования при подозрении на мальформацию трахеобронхиального дерева [9]. В плане дообследования проводят бактериологические посевы крови, мокроты, потовые пробы и исследование генов на муковисцидоз, так как легочные проявления муковисцидоза схожи с клиникой бронхоэктатической болезни [10].

Основным методом лечения таких больных является медикаментозная терапия и хирургические вмешательства.

Консервативная терапия направлена на борьбу с инфекцией, улучшение трахеобронхиальной проходимости и купирование проявлений бронхиальной обструкции. При хирургической тактике лечения используют операцию пульмонэктомию или резекцию части легкого.

Прогноз для выздоровления при данном синдроме неблагоприятный из-за угрозы развития легочного сердца и сердечно-легочной недостаточности. Такие осложнения зачастую приводят к инвалидности и смерти больного, а адекватные лечебные мероприятия лишь помогают замедлить прогрессирование заболевания. Поэтому в течение последних лет в тактику лечения больных с синдромом Вильямса–Кэмпбелла начали внедрять методику трансплантации, которая может проводиться в старшем возрасте [11]. Для хирургической операции по пересадке органов необходимы строгие показания, например прогрессирующая дыхательная недостаточность (ДН) на фоне врожденной кистозной дегенерацией. В настоящее время трансплантация легких является единственным способом лечения некоторых заболеваний в терминальной стадии. В особых случаях тяжелых хронических заболеваний требуется трансплантация целого сердечно-легочного комплекса. Несмотря на техническую сложность операции и необходимость длительного приема иммуностатических препаратов, такой метод лечения помогает продлить жизнь пациентов и значительно улучшить ее качество [12].

## Клиническое наблюдение

Пациентка Л., 18 лет, находилась в инфекционном отделении №1 ОБУЗ КОМКБ с 31.01.2023 с диагнозом «коронавирусная инфекция тяжелого течения». После проведенного лечения госпитализирована в пульмонологическое отделение, с 07.02.2023 по 02.03.2023 – в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), в связи с положительным результатом теста полимеразной цепной реакции (ПЦР) на РНК SARS-CoV-2 №2782 от 02.03.2023 маршрутизирована в инфекционный центр. Повторно переведена в пульмонологическое отделение ОБУЗ КОМКБ 15.03.2023 в ОРИТ, затем в пульмонологическое отделение с 23.03.2023. Однако ПЦР-тест на РНК SARS-CoV-2 от 10.04.2023 положительный, больная третий раз (10.04.2023) госпитализирована в инфекционное отделение ОБУЗ КОМКБ. Переведена в пульмонологическое отделение ОБУЗ КОМКБ (ОРИТ) 23.04.2023. Воздушным транспортом по линии санавиации в сопровождении реанимационной бригады пациентка при отрицательном ПЦР-мазке на COVID-19 транспортирована 02.05.2023 в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова».

## Анамнез жизни

Ребенок от повторной беременности, протекающей на фоне уреоплазмоза, микоплазмоза, цитомегаловирусной инфекции. В периоде новорожденности лечилась в отделении патологии новорожденных с диагнозом «внутриутробная гипотрофия, задержка внутриутробного развития, гипоксически-ишемическое поражение центральной

## Информация об авторах / Information about the authors

**Прибылова Надежда Николаевна** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. внутренних болезней Института непрерывного образования ФГБОУ ВО КГМУ

**Куч Анна Павловна** – клин. ординатор каф. внутренних болезней Института непрерывного образования ФГБОУ ВО КГМУ

**Nadezhda N. Pribylova.** ORCID: 0000-0001-6788-518X

**Anna P. Kuts.** ORCID: 0009-0007-2907-968X

нервной системы». Инвалид 1-й группы. Учится в 11-м классе средней школы (домашнее обучение) на «хорошо» и «отлично».

### Анамнез заболевания

Считает себя больной с 6-летнего возраста, когда стала переносить частые острые респираторные заболевания, бронхиты, пневмонии. Отмечалось отставание в физическом развитии.

Неоднократно с 2014 по 2022 г. (1–2 раза в год) проходила стационарное обследование и лечение в ОБУЗ «Областная детская клиническая больница» г. Курска по поводу тяжелого течения внебольничной пневмонии на фоне интерстициальной болезни легких, диффузного фиброза легких, двусторонних бронхоэктазов, ДН 2–3-й степени. Проконсультирована медицинским генетиком, выполнены потовые пробы NaCl – 44–47 ммоль/л (норма до 60 ммоль/л). Проведено исследование образца ДНК с целью поиска наиболее частых мутаций в гене *CFTR*, составляющих 68% от общего числа поврежденных хромосом. Изучаемых мутаций не обнаружено. Заключение: данных за муковисцидоз не получено. В феврале 2014 г. установлен диагноз «бронхиальная астма средней степени тяжести», назначена базисная терапия Симбикортом 160/4,5 мкг, на фоне которой сохранялись приступы одышки до 3–4 раз в неделю. Приступы купировались дополнительными ингаляциями Беродуала Н 20/50 мкг. В 2016 г. при дообследовании по данным КТ ОГК выявлен диффузный кистозный фиброз с формированием смешанных бронхоэктазов. Ежегодно с 2017 по 2020 г. проводилось стационарное обследование и лечение в НИИ им. Ю.Е. Вельтищева, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Установлен диагноз «интерстициальная болезнь легких, диффузный фиброз легких, двусторонние бронхоэктазы, синдром Вильямса–Кэмпбелла, ДН 3-й степени». Назначена терапия преднизолоном 15–20 мг/сут, длительная оксигенотерапия в домашних условиях.

В 2021 г. проходила стационарное обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова». Диагноз «интерстициальное заболевание легких, бронхоэктатическая болезнь, двусторонние бронхоэктазы, фиброзно-кистозная трансформация легких, синдром Вильямса–Кэмпбелла, ДН 3-й степени, медикаментозный синдром Иценко–Кушинга». Пациентке проведено обследование в рамках программы подготовки к трансплантации легких, по результатам которого подтверждены показания к операции. При выписке запланировано включение в лист ожидания с февраля 2022 г. Рекомендовано проживание в трехчасовой транспортной доступности от ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» на период пребывания в листе ожидания. Контрольное обследование каждые 3 мес по направлению 057/у.

Состояние больной ухудшилось 28.01.2023 после контакта с больными острой респираторной вирусной инфекцией родственниками. Отмечала повышение температуры тела до 37,5°C, усиление одышки, кашель, выделение слизисто-гноной мокроты. С 31.01.2023 по 07.02.2023 проведено стационарное лечение в ОРИТ инфекционного отделения ОБУЗ КОМКБ с диагнозом «тяжелое течение коронавирусной инфекции (положительный результат иммунохроматографического анализа на антиген к SARS-CoV-2 от 31.01.2023), двусторонняя полисегментарная пневмония смешанной этиологии на фоне врожденных двусторонних бронхоэктазов, фиброзно-кистозная трансформация легких, синдром Вильямса–Кэмпбелла, ДН 3-й степени, медикаментозный синдром Иценко–Кушинга».



**Рис. 1.** Ногтевые фаланги в виде барабанных палочек, ногтевые пластины по типу часовых стекол.

**Fig 1.** Nail phalanges in the shape of drumsticks, nail plates in the type of clockwork glasses.

### Общий осмотр

Общее состояние тяжелое. Инфантильность. Внешне выглядит моложе своих лет, лицо одутловатое. Сознание ясное, во времени, пространстве и личности ориентирована. Положение тела вынужденное, ортопноэ: сидя с приподнятым изголовьем из-за одышки. Дефицит массы тела. Индекс массы тела 16,22 кг/м<sup>2</sup> (рост 136 см, вес 30 кг). Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледно-цианотичного цвета, обычной влажности, чистые. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Ногтевые фаланги в виде барабанных палочек, ногтевые пластины по типу часовых стекол (рис. 1). Температура тела от 37,8 до 39°C.

### Дыхательная система

Инспираторная одышка. Частота дыхательных движений 32–36–40 в минуту. При аускультации легких: дыхание жесткое, рассеянные жужжащие хрипы на выдохе по всем легочным полям, мозаично влажные хрипы, сатурация (SPO<sub>2</sub>) 95% на фоне увлажненного O<sub>2</sub> через лицевую маску с потоком 10–15 л/мин.

### Сердечно-сосудистая система

При аускультации сердца: тоны сердца ритмичные, приглушены, акцент II тона над легочным стволом. Выслушивается трехфазный протодиастолический ритм галопа на верхушке, диастолический шум Грехема–Стилла над легочной артерией во втором межреберье слева, систолический шум у основания мечевидного отростка, усиливающийся на вдохе (симптом Риверо–Корвалло). Артериальное давление на обеих руках – 100/60 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 120 в минуту.

**Данные лабораторных и инструментальных исследований:** при трактовке лабораторных анализов крови отмечается выраженная терминальная гипоксемия ( $pO_2$  51 мм рт. ст.) с гиперкапнией ( $pCO_2$  57 мм рт. ст.).

В **общем анализе крови** при поступлении 31.01.2023: гемоглобин 138 г/л, эритроциты  $5,07 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты  $195 \times 10^9$ /л, лейкоциты  $17,9 \times 10^9$ /л, лимфоциты 8,6%, моноциты 7,4%, палочкоядерные нейтрофилы 12%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 44 мм/ч – высокий лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом влево, лимфопения, повышение СОЭ; 26.02.2023: гемоглобин 98 г/л, эритроциты  $3,3 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты  $575 \times 10^9$ /л, лейкоциты  $19,1 \times 10^9$ /л, лимфоциты 16%, моноциты 7%, палочкоядерные нейтрофилы 12%, СОЭ 64 мм/ч – анемия легкой степени тяжести, повышение лейкоцитоза и нарастание СОЭ, выраженный тромбоцитоз; 24.04.2023: гемоглобин 121 г/л, эритроциты  $4,4 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты  $725 \times 10^9$ /л, лейкоциты  $22,8 \times 10^9$ /л, лимфоциты 8%, моноциты 2%, палочкоядерные нейтрофилы 9%, СОЭ 52 мм/ч – повышение гемоглобина до нижней границы нормы, продолжающийся тромбоцитоз, нарастание лейкоцитоза, незначительное снижение СОЭ.

В **биохимическом анализе крови** 31.01.2023: общий белок 72,4 г/л, билирубин 18,1–3,8–14,3 ммоль/л, креатинин 70,4 ммоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 16,8 ед/л, мочевины 5,4 мкмоль/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) 19,1 ед/л, глюкоза 7,1 ммоль/л, амилаза крови 420,7 ед/л, С-реактивный белок (СРБ) 236 мг/мл – подъем амилазы и уровня СРБ, незначительное увеличение показателя глюкозы; 26.02.2023: общий белок 82,3 г/л, билирубин 13,6–3,6–10,0 ммоль/л, креатинин 77,1 ммоль/л, АЛТ 9,3 ед/л, мочевины 2,9 мкмоль/л, АСТ 19,9 ед/л, глюкоза 3,8 ммоль/л, амилаза крови 546,3 ед/л, СРБ 117,1 мг/мл – повышение показателя амилазы, снижение уровня СРБ и глюкозы; 24.04.2023: общий белок 96,6 г/л, билирубин 15,9–5,2–10,7 ммоль/л, креатинин 80 ммоль/л, АЛТ 29,3 ед/л, мочевины 5,5 мкмоль/л, АСТ 43,9 ед/л, глюкоза 4,2 ммоль/л, амилаза крови 110 ед/л, СРБ 153 мг/мл – повышение АСТ, снижение амилазы, тенденция к увеличению уровня СРБ.

**Коагулограмма:** 20.02.2023: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) 21,6 с, протромбиновый индекс 40%, D-димер 1,06 нг/мл, международное нормализованное отношение (МНО) 1,69; 26.02.2023: АЧТВ 175,7 с, протромбиновый индекс 48%, D-димер 1,11 нг/мл, МНО 1,62; 24.04.2023: АЧТВ 31,6 с, протромбиновый индекс 69%, D-димер 0,37 нг/мл, МНО 1,26 (на фоне приема антикоагулянтов).

Значения **прокальцитонинового теста:** 03.02.2023: 0,5–2,0 нг/мл, 08.02.2023: <0,5 нг/мл, 01.03.2023: <0,5 нг/мл, 27.03.2023: <0,5 нг/мл.

**Общий анализ мочи:** без патологических изменений.

**Общий анализ мокроты** (10.02.2023, 27.03.2023, 03.04.2023): количество 0,5 мл, зеленая, слизисто-гнояная, вязкая, эпителиальные клетки 4–6 в поле зрения, лейкоциты 26–18–40 в поле зрения, альвеолярные макрофаги 2–4 в поле зрения, эритроциты 0–1 в поле зрения, дрожжевые грибы – значительное количество.



**Рис. 2. Врожденные бронхоэктазы. Кистозные трансформации легких.**

**Fig 2. Congenital bronchiectasis. Cystic transformations of the lungs.**

**Цитологическое исследование мокроты** (08.02.2023, 24.03.2023, 05.04.2023): слизисто-гнояный тип мокроты, опухолевых клеток не обнаружено.

В **бактериологическом анализе мокроты** неоднократно выделение *Pseudomonas aeruginosa*  $1 \times 10^5$  КОЕ/мл, массивный рост, чувствительный к пиперациллину, полимиксину В, тобрамицину, цефепиму, амикацину, *Klebsiellae pneumoniae*  $1 \times 10^4$  КОЕ/мл, чувствительная к ампициллину, сульбактаму, меропенему, цефотаксиму и цефтазидиму.

**Бактериологический анализ крови** – рост микрофлоры не выявлен.

**Рентгенография ОГК** – R-картина может соответствовать двусторонним бронхоэктазам, кистозным изменениям легких (рис. 2).

**КТ ОГК с болюсным усилением** – полученные данные могут соответствовать кистозной трансформации легких, множественным бронхо- и бронхиолоэктазам с двух сторон, участкам перибронхиальной инфильтрации воспалительного генеза, мозаичной легочной плотности, правостороннему малому плевральному выпоту, внутригрудной лимфаденопатии, небольшой передней клиновидной деформации тела  $L_1$  (рис. 3). Описанные изменения обусловлены синдромом Уильямса–Кэмпбелла. Данных за тромбоз эмболию легочной артерии нет.

**Электрокардиография** – регулярный синусовый ритм. Метаболические нарушения в миокарде.

**Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости** – эхо-признаки паренхиматозного панкреатита.

**УЗИ сердца** – полости сердца не расширены. Клапанный аппарат без особенностей. Систолическая функция в норме, трикуспидальная регургитация 1-й степени. Легоч-



**Рис. 3. Кистозная трансформация легких, множественные бронхо- и бронхиолектазы.**

**Fig. 3. Cystic transformation of the lungs, multiple broncho- and bronchiolectasis.**

ная гипертензия 1-й степени. Среднее давление в легочной артерии 36,3 мм рт. ст.

**УЗИ почек** – без патологии.

**УЗИ вен нижних конечностей** – магистральные глубокие вены обеих нижних конечностей (общая бедренная вена, глубокая бедренная вена, поверхностная бедренная вена, подколенная вена, задняя большеберцовая вена и малоберцовая вена) крупные, мышечные; большая подкожная вена и малая подкожная вена контрастируются в режиме цветового доплеровского картирования и компрессируются.

**Консультация кардиолога** – пульмогенная артериальная гипертензия 1-й степени.

**Проведенное лечение:** диетотерапия – основной вариант диеты + Нутриэн Стандарт 500+500 мл; увлажненный кислород 15–10 л/мин через лицевую маску, затем – неинвазивная вентиляция легких:  $\text{FiO}_2$  – 80%,  $\text{SPO}_2$  – 91%.

Для купирования бронхообструктивного синдрома использовалась ингаляционная терапия с бронхолитическими, отхаркивающими препаратами и антисептиками (раствор Беродуал 20 капель + 2 мл физраствора 4 раза в сутки, раствор Мирамистин 2 мл + 2 мл физраствора 3 раза в сутки, Колистин 80 мг 2 раза в день, раствор Ингасалин 5 мл 2 раза в день), дополнительно Флуифорт 1 пакетик 1 раз в день внутрь.

Антибактериальная и противогрибковая терапия курсами по 10–14 дней: Меронем 1 г 3 раза в день внутривенно, амикацин 0,5 г 1 раз в день внутривенно, линезолид 600 мг 2 раза в день внутривенно капельно, Завицефта 2,5 г 2 раза в день внутривенно капельно, Зинforo 600 мг 2 раза в день внутривенно капельно, Флукомабол 100 мл внутривенно капельно, полимиксин В 50 мг 3 раза в день внутривенно капельно, Тациллин 4,5 г 2 раза в день внутривенно капельно, фосфомидин 2 г 3 раза в день внутривенно капельно. Инфузионная терапия: раствор NaCl 0,9% 400 мл внутривенно капельно.

Противовирусная терапия – ремдесивир 200 мг внутривенно капельно в 1-й день, затем 100 мг, фавипиравир по 1800 мг 2 раза в сутки в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза в сутки со 2-го по 10-й день.

Противовоспалительная терапия: дексаметазон 4 мг + раствор NaCl 0,9% 200 мл 1 раз в день внутривенно капельно, преднизолон 30 мг + раствор NaCl 0,9% 200 мл внутривенно капельно, раствор Анальгин 50% 2 мл внутривенно (при температуре).

Иммуномоделирующая терапия – иммуноглобулин человека нормальный 50 мг/мл внутривенно капельно.

Терапия сопутствующих заболеваний: Гептрал 400 мг внутривенно капельно, Фосфоглив 1 капсула 3 раза в

день, Альмагель по 1 десертной ложке 3 раза в день, Омез 40 мг 2 раза в день внутривенно, 20 мг 2 раза в день, Креон 10 000 ед 3 раза в день, панкреатин 1 таблетка 3 раза в день во время еды, Бифиформ 1 капсула 2 раза в день, бисопролол 5 мг 1 раз в день, Сорбифер 1 таблетка 2 раза в день, Фраксипарин 0,3 мл 1 раз в день подкожно, эноксапарин натрия 0,3 мл 1 раз в день подкожно. Физиолечение.

**Проконсультирована специалистами ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова»,** рекомендован перевод для решения вопроса о дальнейшей тактике хирургического лечения – трансплантации легких.

**Основной клинический диагноз:** внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое затянувшееся течение, двусторонние бронхоэктазы, кистозная трансформация легких, синдром Вильямса–Кэмпбелла, медикаментозный синдром Иценко–Кушинга.

**Осложнение:** ДН 3-й степени, хроническое субкомпенсированное легочное сердце в сочетании с пульмогенной артериальной легочной гипертензией 1-й степени, хроническая сердечная недостаточность 1-й степени.

**Сопутствующее заболевание:** вторичный иммунодефицит, хроническая железодефицитная анемия легкой степени тяжести, медикаментозный синдром Иценко–Кушинга, дефицит массы тела, индекс массы тела 16 кг/м<sup>2</sup>, инфантильность, хронический небиллярный паренхиматозный панкреатит, ремиссия, реконвалесцент коронавирусной инфекции (лонг-ковид-синдром).

Больная переведена в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова».

### Обсуждение

Этот клинический случай примечателен из-за перенесенного лонг-ковида на фоне врожденных бронхоэктазов и синдрома Вильямса–Кэмпбелла, осложненного хроническим субкомпенсированным легочным сердцем и выраженной дыхательной недостаточностью. Пролонгированный ковид протекал у больной с 31.01.2023 по 02.05.2023 с тяжелыми клиническими проявлениями: жалобы на чувство нехватки воздуха и выраженную одышку в покое, требующую непрерывной кислородной поддержки, кашель с отделением слизисто-гнойной вязкой мокроты зелено-го цвета в большом количестве – до 100–150 мл в сутки, общую слабость, повышение температуры тела до 39,5°C, першение в горле. Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован трижды: иммунохроматографический анализ на антиген от 31.01.2023 – обнаружен; ПЦР ПНК SARS-CoV-2 №2782 от 02.03.2023 положительный; ПЦР ПНК SARS-CoV-2 от 10.04.2023 положительный. Больная получала противовоспалительную терапию, глюкокор-

тикостероиды, но длительно сохранялись массивные изменения легочной ткани по данным КТ. Развитие лонг-ковида связано, несомненно, с наличием врожденной бронхолегочной патологии в анамнезе. Производилась постоянная респираторная поддержка при снижении  $SpO_2$  менее 93% со скоростью 10 л/мин и поддерживался уровень  $SpO_2$  95% в сочетании с положением пациентки на животе в прон-позиции. Антикоагулянтная терапия (Фраксипарин 0,3 мл, затем эноксапарин натрия 0,3 мл). Применение системных глюкокортикостероидов приводило к повышению сатурации, уменьшению выраженности одышки. Больная получала симптоматическую терапию бутамиратом, Ренгалином, карбоцистеином, эрдоцистеином, сальбутамолом при усилении бронхообструктивного синдрома. На протяжении всего лечения получала противовирусную терапию (ремдесивир, фавипиравир).

У госпитализированных пациентов велика вероятность развития лонг-ковид-синдрома при длительном пребывании в палатах интенсивной терапии с использованием искусственной вентиляции легких, поражением легочной ткани более 30%. Предикторами данного синдрома у больной служили лимфопения, повышение уровня СРБ (лимфоциты 8,6%, СРБ 153 мг/мл).

В числе факторов риска можно отметить и принадлежность к женскому полу, а также появление депрессии и тревожности, поэтому для лечения длительной коронавирусной инфекции актуальным является поиск специфических иммуномодулирующих противовирусных препаратов. У данной пациентки, перенесшей коронавирусную инфекцию, продолжали проявляться осложнения, связанные с длительным присутствием вируса в организме.

### Заключение

Настоящий случай наглядно иллюстрирует, что развитие лонг-ковид-синдрома связано с возникновением сложных иммунопатологических реакций, ведущих к целому спектру патоморфологических изменений, в первую очередь легочной ткани, и к развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, возникновению системного воспаления и коагулопатии. Длительное лечение в течение 3 мес коморбидной больной в условиях инфекционного

стационара, ОРИТ с оказанием реанимационного пособия (постановка центрального катетера, неинвазивная вентиляция легких), терапия противовирусными препаратами и антибиотиками являются предикторами повышенной летальности у пациентов с длительным ковид-синдромом.

Несмотря на проводимую терапию, больная в тяжелом состоянии транспортирована в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» для решения вопроса о возможности трансплантации легких.

**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 и фотографий.

**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  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
ДН – дыхательная недостаточность  
КТ – компьютерная томография  
МНО – международное нормализованное отношение

ОГК – органы грудной клетки  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СРБ – С-реактивный белок  
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии  
УЗИ – ультразвуковое исследование

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чучалин А.Г. Респираторная медицина: руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. Т. 1; с. 570-3 [Chuchalin AG. Respiratornaia meditsina: rukovodstvo. 2nd ed. Moscow: GEOTAR Media, 2017. V. 1; p. 570-3 (in Russian)].
2. Ярошевская О.И., Гуревич О.Е., Дудина Т.А., и др. Особенности проявлений бронхиальной обструкции у больного с синдромом Вильямса-Кэмпбелла. *Педиатрия*. 2017;96(5):191-5 [Yaroshevskaya OI, Gurevich OE, Dudina TA, et al. Manifestations characteristics of bronchial obstruction in a patient with Williams-Campbell syndrome. *Pediatrics*. 2017;96(5):191-5 (in Russian)]. DOI:10.24110/0031-403x-2017-96-5-191-195
3. Левченко Н.В., Потапова Н.Л., Чаванина С.А. Синдром Вильямса-Кэмпбелла у детей. *Забайкальский медицинский вестник*. 2022;(4):142-7 [Levchenko NV, Potapova NL, Chavanina SA. Williams-Campbell syndrome in children. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2022;(4):142-7 (in Russian)]. DOI:10.24110/0031-403X-2017-96-5-191-195
4. Овсянников Д.Ю., Жесткова М.А., Фролов П.А. Бронхоэктазы. Педиатрия: учебник в 5 т. М.: РУДН, 2021; с. 359-73 [Ovsyannikov DYU, Zhestkova MA, Frolov PA. Peditriia: uchebnik. In 5 vols. Moscow: RUDN, 2021; p. 359-73 (in Russian)].
5. Кармазановский Г.Г. Динамическая мультиспиральная КТ: параметры и характеристики болюса контрастного вещества, примерные протоколы сканирования и их клиническое применение. Руководство для врачей лучевых диагнозов. М.: Видар-М, 2020

- [Karmazanovsky GG. Dinamicheskaja multispiralnaja KT: parametry i kharakteristiki boliusa kontrastnogo veshchestva, primernye protokoly skanirovaniia i ikh klinicheskoe primenenie. Rukovodstvo dlia vrachei luchevykh diagnostov. Moscow: Vidar-M, 2020 (in Russian)].
6. Гончарь М.А., Логвинова О.Л., Пушкарь Е.М., и др. Клиническое наблюдение синдрома Вильямса–Кемпбелла в разрезе современных методов диагностики и лечения. *Современная педиатрия*. 2018;(6):6 [Gonchar MA, Logvinova OL, Pushkar EM, et al. Clinical follow-up of a child with Williams–Campbell syndrome in the context of modern methods of diagnostics and treatment. *Modern Pediatrics*. 2018;(6):6 (in Russian)]. DOI:10.15574/SP.2018.94.53
  7. Лаптева Н.М., Скачкова М.А., Карпова Е.Г., и др. Синдром Вильямса в практике педиатра. *Доктор.Ру*. 2018;149(5):28-31 [Lapteva NM, Skachkova MA, Karpova EG, et al. Williams Syndrome in Paediatrics. *Doctor.Ru*. 2018;149(5):28-31 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2018-149-5-28-31
  8. Шумаков В.И. Трансплантология: Руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006 [Shumakov VI. *Transplantologiya: Rukovodstvo dlia vrachei*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2006 (in Russian)].
  9. Bos S, Vos R, Van Raemdonck DE, et al. Survival in adult lung transplantation: where are we in 2020. *Curr Opin Organ Transplant*. 2020;25(3):268-73. DOI:10.1097/MOT.0000000000000753
  10. Van der Mark SC, Hoek RAS, Hellemons ME. Developments in lung transplantation over the past decade. *Eur Respir Rev*. 2020;(29):190132. DOI:10.1183/16000617.0132-2019
  11. Hoechter DJ, Shen YM, Kammerer T, et al. Extracorporeal circulation during lung transplant procedures: a meta-analysis. *ASAIO J*. 2017;63(5):551-61. DOI:10.1097/MAT.0000000000000549
  12. Hoechter DJ, von Dossow V, Winter H, et al. Munich Lung Transplant Group: intraoperative extracorporeal circulation in lung transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;63(8):706-14. DOI:10.1055/s-0035-1556873

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.05.2023

# Сочетанный эхинококкоз легких, сердца и печени: клиника, диагностика и лечение. Клинический случай

Е.В. Резник<sup>1-3</sup>, М.Д. Яровой<sup>1</sup>, С.А. Завьялова<sup>2</sup>, Ш.М. Умаханова<sup>1</sup>, А.С. Григорьевская<sup>1,2</sup>,  
О.И. Маколин<sup>2</sup>, И.В. Семенякин<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>АО «Группа компаний "МЕДСИ"», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Государственная клиническая больница №31 им. акад. Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

Эхинококкоз, или гидатидная болезнь, – паразитарное заболевание, наиболее частым возбудителем которого является *Echinococcus granulosus*, а также *E. multilocularis* и *E. oligarthrus*. Попадая в организм человека, паразит оседает в различных органах, формируя кисты. Чаще всего (75%) они локализуются в печени, где могут сохраняться, не давая никаких клинических проявлений. Также возможна локализация кист в других внутренних органах – легких, сердце. Достаточно редко эхинококковые кисты обнаруживаются сразу в нескольких органах одновременно. Целью представления данного клинического случая является демонстрация пациента, имеющего эхинококковое поражение с локализацией кист в печени, легких и сердце.

**Ключевые слова:** сочетанный эхинококкоз, эхинококкоз легких, эхинококкоз сердца, эхинококкоз печени

**Для цитирования:** Резник Е.В., Яровой М.Д., Завьялова С.А., Умаханова Ш.М., Григорьевская А.С., Маколин О.И., Семенякин И.В. Сочетанный эхинококкоз легких, сердца и печени: клиника, диагностика и лечение. Клинический случай. Терапевтический архив. 2024;96(11):1097–1103. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.202998  
© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

## Combined echinococcosis of the lungs, heart and liver: clinic, diagnosis and treatment. Case report

Elena V. Reznik<sup>1-3</sup>, Maksim D. Iarvoi<sup>1</sup>, Svetlana A. Zavialova<sup>2</sup>, Shahrizat M. Umakhanova<sup>1</sup>,  
Aleksandra S. Grigorievskaya<sup>1,2</sup>, Oleg I. Makolin<sup>2</sup>, Igor V. Semeniakin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Medsig group Joint Stock Company, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Savel'eva City Clinical Hospital №31, Moscow, Russia

## Abstract

Echinococcosis or hidatid disease is a parasitic illness which is caused by the most common pathogens *Echinococcus granulosus*, *E. multilocularis* and *E. oligarthrus*. When the agent gets into the organism, it penetrates the organ and forms a cyst. Cysts are located more often (75%) in the liver where they exist without any clinical manifestation. They can be located in other internal organs: lungs, the heart and others. The localization of cysts in several organs simultaneously is a very rare case. The article aims to demonstrate a patient who had a combined echinococcosis of the lungs, heart and liver.

**Keywords:** combined echinococcosis, echinococcosis of the lungs, echinococcosis of the heart, echinococcosis of the liver

**For citation:** Reznik EV, Iarvoi MD, Zavialova SA, Umakhanova ShM, Grigorievskaya AS, Makolin OI, Semeniakin IV. Combined echinococcosis of the lungs, heart and liver: clinic, diagnosis and treatment. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(11):1097–1103. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.202998

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Григорьевская Александра Сергеевна – ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней №2 Института клинической медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», рук. Центра внутренних болезней КДЦ «МЕДСИ» на Красной Пресне, терапевт АО «ГК "МЕДСИ"». E-mail: grigorevskaya.as@medsigroup.ru

<sup>✉</sup>Aleksandra S. Grigorievskaya. E-mail: dr.grigorievskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8804-9914

Резник Елена Владимировна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней №2 Института клинической медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», кардиолог Центра персонализированной медицины «МЕДСИ» на Мичуринском проспекте АО «ГК "МЕДСИ"», терапевт, кардиолог, врач функциональной и ультразвуковой диагностики, клинический фармаколог ГБУЗ «ГКБ №31 им. Г.М. Савельевой»

Elena V. Reznik. ORCID: 0000-0001-7479-418X

Завьялова Светлана Алексеевна – врач-пульмонолог, Центр внутренних болезней КДЦ «МЕДСИ» на Красной Пресне, АО «ГК "МЕДСИ"»

Svetlana A. Zavialova. ORCID: 0009-0007-5588-3890

Яровой Максим Дмитриевич – студент IV курса лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Maksim D. Iarvoi. ORCID: 0009-0008-4580-8851

## Введение

Эхинококкоз, или гидатидная болезнь, – паразитарное заболевание, наиболее частым возбудителем которого является *Echinococcus granulosus*, а также *E. multilocularis* и *E. oligarthrus* [1]. Данную нозологию Всемирная организация здравоохранения отнесла к патологиям с приоритетной целью контроля и ликвидации к 2050 г. В цикле развития этого паразита сменяется несколько стадий и хозяев. Основными хозяевами, в организме которых происходит половое размножение, являются плотоядные животные, в частности собаки, лисы, промежуточными – травоядные животные, человек [2]. Попадая в организм человека, паразит оседает в различных органах, формируя кисты. Чаще всего (75%) они локализуются в печени, где могут сохраняться, не давая никаких клинических проявлений [3]. В 20% случаев паразиты могут обнаруживаться в легких [4]. Локализация кисты в сердце встречается реже – лишь в 0,5–2% случаев [5]. Эхинококковые кисты печени долгое время могут не вызывать клинической симптоматики, но в случае их разрыва высока вероятность появления таких осложнений, как распространение в брюшную полость, гематогенная диссеминация в другие органы или анафилаксия [3].

## Клинический случай

Пациентка Л., 36 лет, обратилась на прием к терапевту в феврале 2020 г. с жалобами на повышение температуры до 37 °С, кашель с трудноотделяемой мокротой, периодическую боль в грудной клетке слева.

Из анамнеза известно, что в начале января 2020 г. она отметила повышение температуры до фебрильных значений, принимала антипиретики без выраженного эффекта. Затем появился кашель, усиливающийся в положении лежа, со скудным выделением мокроты. Обратилась к терапевту по месту жительства, был поставлен диагноз «левосторонняя нижнедолевая пневмония». Назначена терапия моксифлоксацином, лиофилизированными лизатами бактерий, ацетилцистеином. На фоне лечения отмечалась положительная динамика (нормализация температуры, уменьшение кашля), но сохранялось выделение мокроты. 23.02.2020 пациентка проконсультирована врачом-терапевтом клиники «МЕДСИ», 28.02.2020 – врачом-пульмонологом, который далее курировал пациентку.

При осмотре состояние удовлетворительное. Определяется притупление перкуторного звука в нижних отделах грудной клетки (ОГК) слева. При аускультации дыхание ослабленное везикулярное, ослаблено в нижних отделах слева, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 18 в минуту, SpO<sub>2</sub> 99%. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. Частота сердечных сокращений 66 в минуту, артериальное давление 120/80 мм рт. ст.

При рентгенографии ОГК 24.02.2020 выявлены признаки воспалительной инфильтрации в нижних отделах левого легкого.

28.02.2020 проведена компьютерная томография (КТ) ОГК (рис. 1): субплеврально, на границе S<sub>IX-X</sub> слева определяется кистозное образование округлой формы с четкими, несколько утолщенными контурами, гомогенной структуры, размерами до 29×25 мм, прилежащая легочная ткань уплотнена, тяжиста, с участками «матового стекла». Аналогичное образование определяется в правом предсердии, размерами до 46×36 мм. Правое предсердие расширено за счет образования.

Динамика значений С-реактивного белка в течение февраля – марта 2020 г. представлена в табл. 1.

Методом иммуноферментного анализа выявлены иммуноглобулины G (IgG) к эхинококку (рис. 2), IgG к *E. opisthorchis*, IgG к *E. ascarididae* 7,61 (референсные значения <0,85 коэффициента позитивности); рис. 3, IgM к токсоплазме не выявлены, IgE общий – 11,7 МЕД/мл (референсные значения 0–87 МЕД/мл).

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) от 01.03.2020 выявлены признаки кисты правой доли печени (3,2 см), диффузных изменений поджелудочной железы, полипа желчного пузыря.

В результате КТ ОГК с внутривенным болюсным контрастированием от 03.03.2020 (рис. 4) обнаружено наличие воздуха в кистозном образовании S<sub>IX-X</sub> слева с подходящим к нему бронхом, накопление контраста по капсуле, увеличение инфильтрации легочной ткани нижней доли слева, появление жидкости в левой плевральной полости слоем до 10 мм, слева в S<sub>X</sub> параортально воздушная полость до 10 мм, лимфоузлы корня слева до 10 мм, кистозное образование в передней стенке правого предсердия до 35×41×39 мм без патологического накопления контраста.

07.03.2020 пациентка повторно обратилась на прием к врачу-пульмонологу, по направлению которого в тот же день госпитализирована в ГБУЗ «ГКБ им. Е.О. Мухина» Департамента здравоохранения г. Москвы, где находилась по 17.03.2020 с диагнозом «внебольничная левосторонняя абсцедирующая сегментарная пневмония в нижней доле тяжелого течения, дыхательная недостаточность 1-й степени, сопутствующие заболевания: киста печени, образование правого предсердия».

Электрокардиограмма (рис. 5): ритм синусовый, регулярный, частота сердечных сокращений 74 в минуту, вертикальное положение электрической оси сердца, синдром укороченного интервала PQ (R), ЭКГ-признаки перегрузки правого предсердия.

При эхокардиографии (ЭхоКГ) с цветным доплеровским картированием визуализируется тонкостенное образование правого предсердия (3,8×3,7 см), неподвижное, одна стенка образована межпредсердной перегородкой.

По данным чреспищеводной ЭхоКГ выявлено тонкостенное полое образование правого предсердия (3,8×3,7 см, 33 мл), неподвижное, одна стенка выполнена межпредсердной перегородкой, содержимое гомогенное, гипоэхогенное, без видимого уровня, вероятно, киста правого предсердия.

## Информация об авторах / Information about the authors

Умаханова Шахришат Магомедшапиевна – студентка IV курса лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Маколин Олег Игоревич – зав. отд.-нием лучевой диагностики, КДЦ «МЕДСИ» на Красной Пресне, врач-рентгенолог АО «ГК "МЕДСИ"»

Семенякин Игорь Владимирович – д-р мед. наук, проф., медицинский директор АО «ГК "МЕДСИ"»

Shahrizat M. Umakhanova. ORCID: 0009-0006-7438-3720

Oleg I. Makolin. ORCID: 0009-0008-7483-9497

Igor V. Semeniakin. ORCID: 0000-0003-3246-7337



**Рис. 1.** Кистозные образования нижней доли левого легкого и правого предсердия.

**Fig. 1.** Cystic formations of the lower lobe of the left lung and right atrium.

**Таблица 1.** Динамика показателя С-реактивного белка, мг/л

**Table 1.** Dynamics of the C-reactive protein indicator, mg/L

Референсные значения	24.02.2020	11.03.2020	12.03.2020	16.03.2020
0–4	0,73	2,1	2,1	0,6

На УЗИ ОБП визуализируется киста правой доли печени 3,2 см в проекции VII сегмента, капсула тонкая, содержимое гомогенное. Диффузные изменения поджелудочной железы, возможно, реактивного характера.

Назначена терапия: амоксициллин + клавулановая кислота (Амоксиклав) 1,2 г 3 раза в день внутривенно капельно, метронидазол 500 мг 2 раза в день внутривенно капельно в течение 10 дней.

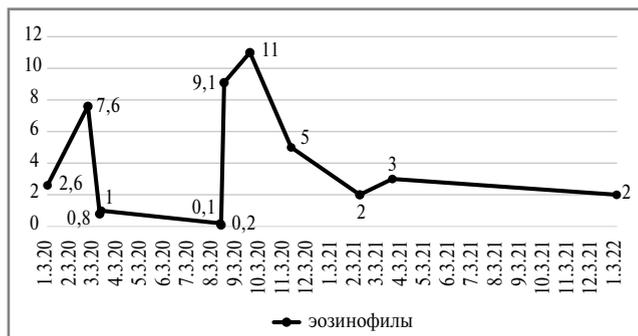
30.03.2020 пациентка госпитализирована в отделение торакальной хирургии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» с диагнозом «распространенный эхинококкоз, хронический абсцесс нижней доли левого легкого, эхинококковая киста сердца, печени». 31.03.2020 проведена видеоторакоскопическая (ВТС) атипичная резекция нижней доли левого легкого.

Гистологическое исследование операционного материала: ткань легкого с паразитарной кистой. В прилежащей легочной паренхиме имеется зона казеозного некроза без элементов паразита с перифокальной продуктивной реакцией с формированием гигантских клеток, что может соответствовать как паразитарному поражению, так и очагу продуктивного воспаления другой этиологии (прежде всего необходимо исключить вторичное развитие туберкулеза). Результат посева на *Mycobacterium tuberculosis* отрицательный.

Послеоперационный период протекал без особенностей, пациентка выписана 13.04.2020 с рекомендациями консультации врача-фтизиатра и повторной госпитализации для оперативного лечения кисты сердца через 10–14 дней.

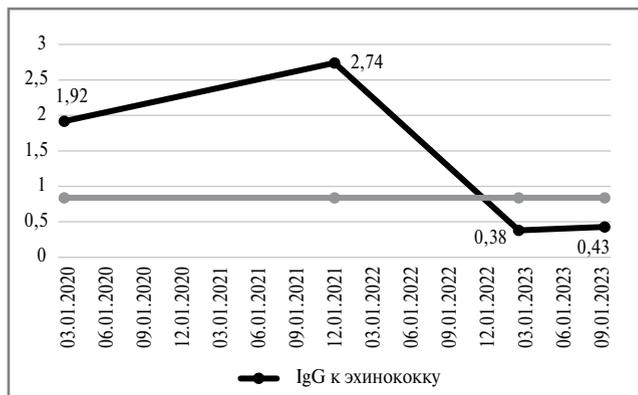
При контрольной КТ ОГК от 13.06.2020 в S<sub>IX-X</sub> слева определяются послеоперационные изменения с постоперационным шовным материалом и наличием карнификации/фиброза, неправильной формы, с четкими тяжистыми контурами, максимальными размерами до 23×21×12 мм, прилежащая легочная ткань уплотнена, с тракционными бронхоэктазами, костальная плевра локально утолщена (рис. 6).

В августе 2020 г. госпитализирована в хирургическое отделение с диагнозом «киста перикарда (эхинококковая?) с внедрением в межпредсердную перегородку». Рекомендовано удаление кисты в плановом порядке.



**Рис. 2.** Динамика уровня эозинофилов, мЕД/мл.

**Fig. 2.** Dynamics of eosinophil levels, mED/mL.

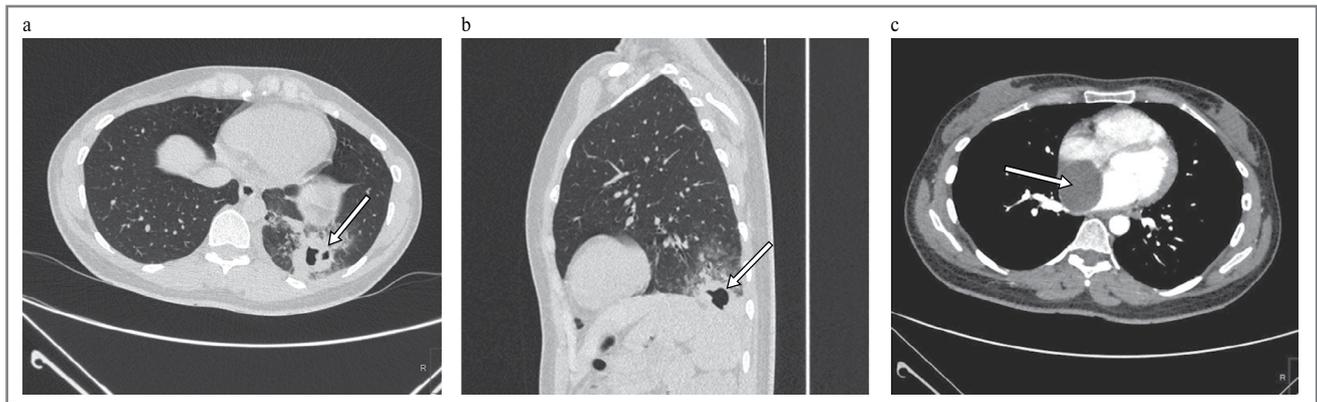


**Рис. 3.** Динамика показателей IgG к эхинококку, мЕД/мл.

**Fig. 3.** Dynamics of IgG indicators to echinococcus, mED/mL.

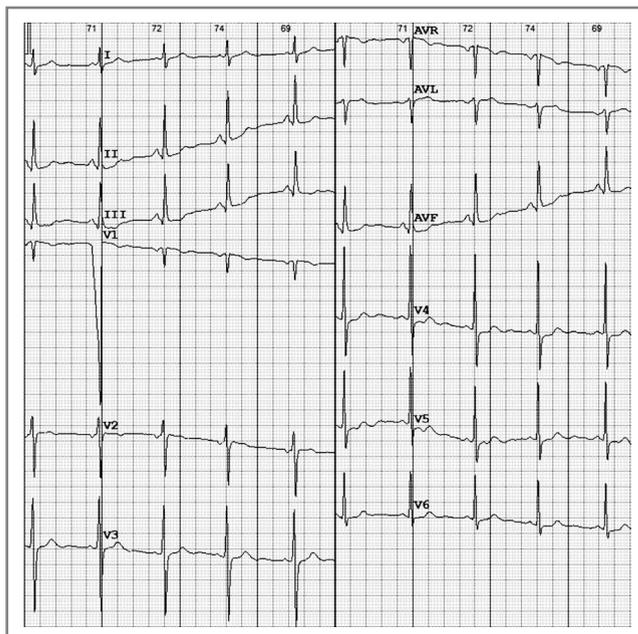
Лимфоциты: 12.08.2020 – 12,4%, 13.08.2020 – 5,6%, 14.08.2020 – 15,7%.

12.08.2020 выполнена переднебоковая торакотомия и пункция эхинококковой кисты с введением в нее 90% раствора глицерина, затем проведена эвакуация жидкого содержимого и удаление хитиновой оболочки кисты.



**Рис. 4. КТ ОГК от 28.02.2020:** выявлена отрицательная динамика самостоятельного дренирования жидкостного образования  $S_{IX}$ ,  $S_X$  слева, усиление перифокальной воспалительной инфильтрации легочной ткани в нижней доле слева, левосторонний плеврит, киста правого предсердия крупных размеров без динамики.

**Fig. 4. CT scan of the OGK from 28.02.2020:** negative dynamics of self-drainage of fluid formation  $S_{IX}$ ,  $S_X$  on the left, increased perifocal inflammatory infiltration of lung tissue in the lower lobe on the left, left-sided pleurisy, large right atrium cyst without dynamics were revealed.



**Рис. 5. Электрокардиограмма от 12.03.2020.**

**Fig. 5. Electrocardiogram from 12.03.2020.**

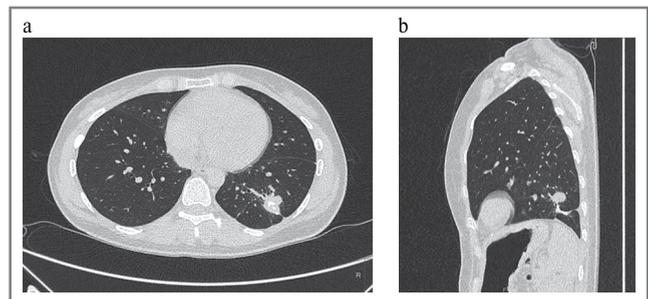
При цитологическом исследовании от 14.08.2020 в перикардиальной жидкости обнаружены элементы паразита, возможно, эхинококковой природы, достоверных элементов (сколекса и крючьев) не обнаружено.

По данным ЭхоКГ от 14.08.2020 не выявлено расширенных камер сердца.

Пациентка выписана из хирургического стационара с улучшением на амбулаторное лечение.

24.08.2020 пациентка проконсультирована инфекционистом-паразитологом, рекомендован прием альбендазола в дозе 400 мг/сут в течение 3 мес под лабораторным и инструментальным контролем.

В сентябре 2020 г. на фоне приема альбендазола пациентку стали беспокоить нарастающие боли в правом подреберье. Температура тела не повышалась. При обследовании



**Рис. 6. Состояние после ВТС-резекции левого легкого.**

Свежих инфильтративных и очаговых изменений в легких не выявлено. Киста правого предсердия крупных размеров без динамики.

**Fig. 6. Condition after VTS resection of the left lung.** No fresh infiltrative or focal changes were detected in the lungs. Large right atrium cyst without dynamics.

в общем анализе крови 19.09.2020: лейкоциты  $9,6 \times 10^9/\text{л}$ , эозинофилы 11% (референсные значения  $1,08 \times 10^9/\text{л}$ ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 48 мм/ч.

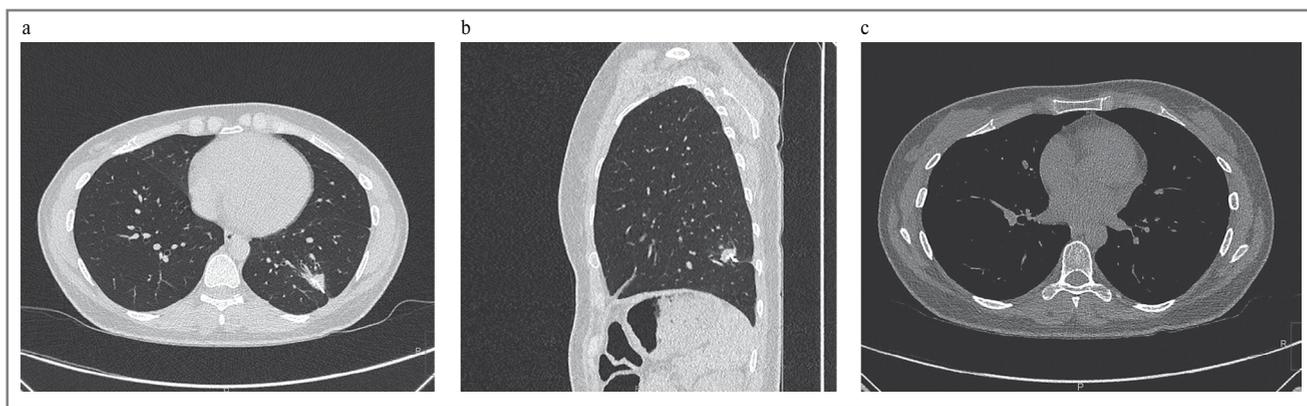
По данным УЗИ ОБП от 12.09.2020 выявлены признаки кисты печени ( $38,2 \times 34,7 \times 38,3$  мм), умеренные диффузные изменения поджелудочной железы, деформации и взвесь в желчном пузыре.

25.02.2021 в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» выполнено транскатетерное лечение эхинококковой кисты правой доли печени под ультразвуковым контролем и контролем рентген-телевидения.

После выполнения УЗ-маркировки образований печени принято решение выполнить только I этап оперативного вмешательства: антипаразитарную обработку кисты. От проведения II этапа (удаления хитиновой оболочки) отказались в связи с высоким риском осложнений, в том числе надрыва капсулы печени и кровотечения.

Цитологическое исследование показало наличие единичных сколексов с крючьями, сохранившихся, полуразрушенных и отдельно лежащих крючьев эхинококка.

УЗИ верхних отделов желудочно-кишечного тракта от 02.03.2021 выявило в проекции VI сегмента печени окру-



**Рис. 7.** В  $S_{IX-X}$  слева постоперационный шовный материал с наличием пневмофиброза. Киста правого предсердия не определяется.

**Fig. 7.** In  $S_{IX-X}$  on the left there is postoperative suture material with the presence of pneumofibrosis. Right atrium cyst is not detected.

глое образование неправильной формы, с неровными четкими контурами (размером 2,7×2,3×1,9 см, объемом 6 см<sup>3</sup>), неоднородной эхоструктуры за счет гиперэхогенного включения, жидкой части не выявлено – остаточная полость эхинококковой кисты после противопаразитарной обработки от 25.02.2021.

04.03.2021 пациентка повторно проконсультирована инфекционистом-паразитологом, назначен альбендазол в дозе 400 мг/сут в течение 3 мес под лабораторным и инструментальным контролем.

### Последующее наблюдение

При контрольном КТ ОГК от 23.02.2022 не выявлены инфильтративные изменения в легких. В  $S_{IX-X}$  слева визуализируется постоперационный шовный материал с наличием пневмофиброза неправильной формы с четкими тяжистыми контурами, максимальными размерами до 18×10×14 мм, прилежащая легочная ткань уплотнена, с тракционными бронхоэктазами. Киста правого предсердия не определяется (рис. 7).

Анализ на IgG к эхинококку 29.04.2023 – 0,38 ЕД/л, 21.11.2023 – 0,43 ЕД/л.

На фоне проводимой терапии состояние пациентки удовлетворительное, продолжается динамическое наблюдение у специалистов (пульмонолог, паразитолог, торакальный хирург, гепатолог).

### Обсуждение

Встретить кистозный эхинококкоз можно по всему миру, кроме Антарктиды. На территории России для этого заболевания характерна очаговость поражения населения южных регионов (Северный Кавказ).

Достаточно высокими могут быть значения показателей заболеваемости в эндемичных районах (более 50 на 100 тыс. человек в год), а в таких странах, как Аргентина, Перу, Китай и некоторые государства Восточной Африки, доходят до 5–10%. Наиболее часто от эхинококкозов страдают лица трудоспособного возраста, проживающие в сельской местности. При отсутствии своевременной диагностики и адекватной терапии летальность от альвеолярного эхинококкоза составляет более 90% в течение 10–15 лет, от кистозного эхинококкоза – от 2 до 4%, но в случаях поздней диагностики летальность может увеличиваться [6–8]. Пациентка не посещала страны, эндемичные по эхинококкозу, контакта с собаками не имела, професси-

ональная деятельность также не связана с риском развития данного заболевания.

Клинически эхинококкоз печени на ранних стадиях может не проявляться, симптомы возникают при размере кисты более 10 см или если ее размер занимает более 70% органа. Типичными симптомами эхинококкоза печени являются диспепсия, желтуха (при сдавлении кистой внутрипеченочных желчных протоков), гепатомегалия [9]. Наличие кисты в легких проявляется болью в грудной клетке, кашлем, что соответствует жалобам, с которыми первично обратилась наша пациентка. В ряде случаев может появляться кровохарканье [10]. При наличии кисты в миокарде больные чаще всего жалуются на боли в области сердца, одышку, учащенное сердцебиение [11]. Никакие из вышеперечисленных симптомов не беспокоили описанную пациентку, что свидетельствует о возможности бессимптомного течения эхинококкоза сердца.

Диагностика эхинококкоза включает в себя лабораторные и инструментальные методы. При исследовании клинического анализа крови может повышаться СОЭ, наблюдаться эозинофилия, нейтрофилез [12]. УЗИ – наиболее информативный метод диагностики эхинококкоза печени [13]. Для визуализации кист в легких предпочтительно использовать магнитно-резонансную томографию (МРТ), чем КТ: это связано с возможностью определить стадию развития кисты на МРТ, что затруднено при КТ (КТ ОГК – основной метод, который позволяет оценить степень поражения легких, если их визуализация при МРТ затруднена) [14]. Также существуют иммунологические методы диагностики эхинококкоза – реакция латекс-агглютинации, иммуноферментный анализ, эффективность которых составляет более 95%.

Для диагностики эхинококкоза сердца наиболее часто используется трансторакальная ЭхоКГ [11]. В нашем случае кроме этого метода была дополнительно выполнена чреспищеводная ЭхоКГ, что связано с наличием кисты в стенке правого предсердия и затрудненной по этой причине визуализацией при использовании стандартных диагностических методик.

При изучении общемировой статистики хирургического лечения эхинококкоза печени выявлено, что эндоскопическое удаление кисты предпочтительно по сравнению с радикальной резекцией печени [15]. В нашем случае проводилось дренирование эхинококковых кист печени без удаления хитиновой оболочки, что, тем не менее, обеспечило удовлетворительные результаты лечения.



Рис. 8. Алгоритм диагностики эхинококкоза [20].

Fig. 8. Algorithm for diagnosing echinococcosis [20].

«Золотым стандартом» лечения эхинококковых кист легких является хирургическое вмешательство. S. Rawat и соавт. в проведенном исследовании указывают на многообразие хирургических техник: при небольшой неповрежденной кисте выполняют энуклеацию, для уменьшения вероятности инфицирования – цистостомию или капитонаж, в более тяжелых случаях при разрывах кист – сегментарную резекцию или лобэктомию [16]. В описанном нами случае была проведена ВТС-резекция легкого – безопасная техника хирургического вмешательства, не уступающая в своей эффективности более инвазивным методам.

В связи с тем, что локализация эхинококковых кист в сердце является достаточно редким явлением, крупных исследований на эту тему не проводилось. Тем не менее F. Yap и соавт. в своей работе использовали пункционно-аспирационную цистэктомию в случае глубокого расположения кисты. Данная операция заключалась в пункции кисты и эвакуации ее содержимого, после чего кисту вскрывали и удаляли, а оставшуюся полость закрывали путем наложения узловых швов. При поверхностном расположении выполняли энуклеацию кисты без нарушения ее целостности [17]. В нашем случае после правосторонней переднебоковой торакотомии проведена пункционно-аспирационная цистэктомию кисты правого предсердия, после которой в полость кисты был введен глицерин высокой концентрации (90%), имеющий антипаразитарный эффект.

В соответствии с данными литературы после проведения хирургического лечения в качестве консервативной терапии с целью предотвращения рецидивов заболевания назначается альбендазол в дозе 400 мг на 6 мес [18]. Пациентка в описанном клиническом случае получала альбендазол в дозе 400 мг 1 раз в сутки в течение 3 мес, затем 400 мг 2 раза в сутки в течение 3 мес. Однако ранняя патогенетическая и этиологическая терапия позволила бы повлиять на динамику лабораторных показателей (снизить эозинофилию). Во время

первого цикла приема альбендазола у пациентки возникла болевая реакция неизвестной этиологии. Возможно, причиной послужил сам препарат, который имеет данный побочный эффект. Однако впоследствии, в ходе более длительного приема альбендазола, подобных реакций не отмечалось. Это позволяет предположить, что причиной могла быть имевшаяся в печени эхинококковая киста, что косвенно подтверждается резким подъемом уровня эозинофилов в крови.

Сообщается о возможности проведения симультанных операций при эхинококковом поражении нескольких органов. S. Rabiou и соавт. описывают одновременное удаление кисты печени и легкого при осложненном течении заболевания [19]. Однако отсутствуют достаточные данные, для того чтобы говорить об эффективности и безопасности подобного подхода, требуется дальнейшее изучение.

На данный момент клинические рекомендации Минздрава России отсутствуют. В нашем случае диагноз «сочетанный эхинококкоз» был поставлен в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения цистного эхинококкоза (эхинококкоз ОБП) у взрослых Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 2015 г. Мы предлагаем алгоритм постановки диагноза «сочетанный эхинококкоз», который облегчит путь к диагнозу в рутинной практике врача (рис. 8).

### Заключение

В рутинной практике врач первичного звена нечасто сталкивается с паразитарными заболеваниями, в частности с эхинококковым поражением внутренних органов, из-за чего у специалистов может отсутствовать настороженность в отношении данной группы заболеваний. Одновременное поражение печени, легких и сердца – крайне редкая патология, это аргументирует необходимость привлечения междисциплинарной команды экспертов с целью обеспечения своевременной диагностики, рационального лечения и достижения удовлетворительного прогноза заболевания.

**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

ВТС – видеоторакокопическая (резекция)  
 КТ – компьютерная томография  
 МРТ – магнитно-резонансная томография  
 ОБП – органы брюшной полости

ОГК – органы грудной клетки  
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
 УЗИ – ультразвуковое исследование  
 ЭхоКГ – эхокардиография

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Giuseppe M, Alessandro B, Marco S, et al. An unexpected guest: Pulmonary echinococcosis diagnosed by intraoperative frozen section examination. A case report and literature review. *Pathol Res Pract.* 2023;248:154615. DOI:10.1016/j.prp.2023.154615
- Louis B, Séverine L, Romain B, et al. Complete mitochondrial exploration of *Echinococcus multilocularis* from French alveolar echinococcosis patients. *Int J Parasitol.* 2023;53(10):555-64. DOI:10.1016/j.ijpara.2023.03.006
- Monnick G, Stijns C, van Delden O, et al. Percutaneous Versus Surgical Interventions for Hepatic Cystic Echinococcosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2021;44:1689-96. DOI:10.1007/s00270-021-02911-4
- Casulli A, Pane S, Randi F, et al. Primary cerebral cystic echinococcosis in a child from Roman countryside: Source attribution and scoping review of cases from the literature. *PLoS Negl Trop Dis.* 2023;17(9):e0011612. DOI:10.1371/journal.pntd.0011612
- Meimand S, Sadeghpour A, Pakbaz M, et al. Cardiac Echinococcosis Associated with Other Organ Involvement: Report of Two Challenging Cases. *CASE (Phila).* 2020;5(1):33-8. DOI:10.1016/j.case.2020.09.008
- Ирдеева В.А., Аракельян Р.С., Шендо Г.Л., и др. Клинико-эпидемиологические особенности эхинококкоза легких. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2021;7(109) [Irdееva VA, Arakelyan RS, Shendo GL, et al. Clinical and epidemiological features of pulmonary echinococcosis. *International Research Journal.* 2021;7(109) (in Russian)]. DOI:10.23670/IRJ.2021.109.7.051
- Маслянинова А.Е., Шандригос Ю.Д., Мазурина Е.О. Клинико-эпидемиологические аспекты токсокароза человека. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2023;11(137) [Maslyaninova AY, Shandrigos YD, Mazurina YO. Clinical and epidemiological aspects of human toxocarosis. *International Research Journal.* 2023;11(137) (in Russian)]. DOI:10.23670/IRJ.2023.137.107
- Всемирная организация здравоохранения: эхинококкоз. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/echinococcosis>. Ссылка активна на 20.02.2024 [WHO Newsletter: Echinococcosis. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/echinococcosis>. Accessed: 20.02.2024 (in Russian)].
- Wen H, Vuitton L, Tuxun T, et al. Echinococcosis: Advances in the 21st Century. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(2):e00075-18. DOI:10.1128/CMR.00075-18
- Weber T, Junghans T, Stojković M. Pulmonary cystic echinococcosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2023;36(5):318-25. DOI:10.1097/QCO.0000000000000962
- Banisefid E, Baghernezhad K, Beheshti R, et al. Cardiac hydatid disease; a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):600. DOI:10.1186/s12879-023-08576-3
- Краснов А.О., Анищенко В.В., Краснов К.А., и др. Актуальное состояние вопросов диагностики и хирургического лечения эхинококкоза печени (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica.* 2022;7(1):171-81 [Krasnov AO, Anischenko VV, Krasnov KA, et al. The current state of the issues of diagnosis and surgical treatment of liver echinococcosis (literature review). *Acta Biomedica Scientifica.* 2022;7(1):171-81 (in Russian)]. DOI:10.29413/ABS.2022-7.1.20
- Tamarozzi F, Silva R, Fittipaldo V, et al. Serology for the diagnosis of human hepatic cystic echinococcosis and its relation with cyst staging: A systematic review of the literature with meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15(4):e0009370. DOI:10.1371/journal.pntd.0009370
- Agudelo H, Brunetti E, McCloskey C. Cystic Echinococcosis. *J Clin Microbiol.* 2016;54(3):518-23. DOI:10.1128/JCM.02420-15
- Al-Saeedi M, Ramouz A, Khajeh E, et al. Endocystectomy as a conservative surgical treatment for hepatic cystic echinococcosis: A systematic review with single-arm meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15(5):e0009365. DOI:10.1371/journal.pntd.0009365
- Rawat S, Kumar R, Raja J, et al. Pulmonary hydatid cyst: Review of literature. *J Family Med Prim Care.* 2019;8(9):2774-8. DOI:10.4103/jfmpc.jfmpc\_624\_19
- Yan F, Huo Q, Abudurehman M, et al. Surgical treatment and outcome of cardiac cystic echinococcosis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;47(6):1053-8. DOI:10.1093/ejcts/ezu323
- Fennira S, Kamoun S, Besbes B, et al. Cardiac hydatid cyst in the interventricular septum: A literature review. *Int J Infect Dis.* 2019;88:120-6. DOI:10.1016/j.ijid.2019.09.004
- Rabiou S, Lakranbi M, Ouadnoui Y, et al. Surgical management of hydatid Bilio-bronchial fistula by exclusive thoracotomy. *Int J Surg.* 2017;41:112-8. DOI:10.1016/j.ijsu.2017.03.074
- Поздеева О.К. Медицинская паразитология: гельминты. Практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023 [Pozdeeva OK. *Meditsinskaya parazitologiya: gelminty. Prakticheskoe rukovodstvo.* Moscow: GEOTAR-Media, 2023 (in Russian)]. DOI:10.33029/9704-7685-7-MPH-2023-1-400

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.04.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Проблемы ликвидации полиомиелита

О.Е. Иванова<sup>1,2</sup>, Ю.М. Михайлова<sup>3</sup>, Л.И. Козловская<sup>1,2</sup>, В.В. Малеев<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова» РАН (Институт полиомиелита), Москва, Россия;

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

<sup>3</sup>ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

## Аннотация

Статья посвящена проблемам реализации Глобальной инициативы Всемирной организации здравоохранения по ликвидации полиомиелита. Рассматривается влияние особенностей полиовирусной инфекции и полиовирусных вакцин на ход выполнения программы, ее успехи и трудности, обсуждается вопрос возможности ликвидации этой инфекции.

**Ключевые слова:** полиомиелит, полиовирус, ликвидация полиомиелита, полиовирусные вакцины

**Для цитирования:** Иванова О.Е., Михайлова Ю.М., Козловская Л.И., Малеев В.В. Проблемы ликвидации полиомиелита. Терапевтический архив. 2024;96(11):1104–1109. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.202993

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

HISTORY OF MEDICINE

## Problems of poliomyelitis eradication

Olga E. Ivanova<sup>1,2</sup>, Yulia M. Mikhailova<sup>3</sup>, Liubov I. Kozlovskaya<sup>1,2</sup>, Viktor V. Maleev<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Chumakov Federal Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Federal Center of Hygiene and Epidemiology, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

## Abstract

The article is devoted to the problems of implementation of the WHO Global Polio Eradication Initiative. The influence of the features of poliovirus infection and poliovirus vaccines on the course of the program, its successes and difficulties is considered, the issue of possibility of eradication this infection is discussed.

**Keywords:** poliomyelitis, poliovirus, global polio eradication initiative, poliovirus vaccines

**For citation:** Ivanova OE, Mikhailova YuM, Kozlovskaya LI, Maleev VV. Problems of poliomyelitis eradication. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(11):1104–1109. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.202993

Успехи во многих отраслях медицинских и биологических наук в XX в. приблизили человечество к реализации мечты о ликвидации инфекционных болезней [1]. Целенаправленная борьба с некоторыми инфекционными и паразитарными болезнями (например, малярией) позволила добиться их локальной ликвидации в большинстве стран мира [1]. Триумфом

реализации идеи стала глобальная ликвидация натуральной оспы, сертифицированная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1980 г., вакцинация против оспы более не проводится [2]. Этот успех вдохновил мировое медицинское сообщество на выбор новых болезней-кандидатов для ликвидации, в качестве такой болезни выбран полиомиелит (ПМ).

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Иванова Ольга Евгеньевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. полиомиелита и других энтеровирусных инфекций ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова» (Институт полиомиелита), проф. каф. организации и технологии производства иммунобиологических препаратов Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ivanova\_oe@chumakovs.su

**Михайлова Юлия Михайловна** – врач-эпидемиолог отд. обеспечения эпидемиологического надзора ФБУЗ ФЦГиЭ

**Козловская Любовь Игоревна** – д-р биол. наук, зав. лаб. полиомиелита и других энтеровирусных инфекций ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова» (Институт полиомиелита), доц. каф. организации и технологии производства иммунобиологических препаратов Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Малеев Виктор Васильевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., советник дир. по научной работе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии»

✉ **Olga E. Ivanova.** E-mail: ivanova\_oe@chumakovs.su; ORCID: 0000-0003-1784-4827

**Yulia M. Mikhailova.** ORCID: 0009-0002-4895-8712

**Liubov I. Kozlovskaya.** ORCID: 0000-0002-3029-1035

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

**Таблица 1. Сравнительная характеристика ОПВ и ИПВ (адаптировано по [10])****Table 1. Comparative characteristics of oral poliovirus vaccines and inactivated poliovirus vaccines (adapted from [10])**

Характеристики		ОПВ	ИПВ
Путь введения		Естественный (перорально)	Инъекционный
Иммуногенность		Невысокая	Высокая
Инъекционная опасность		Не существует	Существует
Мукозальный («кишечный») иммунитет		Высокий (создает иммунитет в сообществе)	Низкий (индивидуальная защита), может уменьшить длительность выделения и количество выделяемых ПВ
Продолжительность защиты		Пожизненная	Пожизненная
Риск утечки ПВ из лаборатории/производства		Существует	Существует
Цена		Невысокая	Высокая (~ в 10 раз выше цены ОПВ)
Применение с другими вакцинами	Рекомендовано	Одновременное применение с большинством педиатрических вакцин, в том числе ИПВ	Одновременное применение/ комбинация в одном препарате с большинством педиатрических вакцин
	Не рекомендовано	БЦЖ, ротавирусные вакцины	
Риск возникновения ВАПП		Существует	Не существует
Риск формирования ПВВП		Существует	Не существует

Примечание. БЦЖ – туберкулезная микобактерия (штамм Кальметта–Герена).

### ПМ – сведения о заболевании и полиовирусных вакцинах

ПМ – острое инфекционное заболевание с поражением центральной нервной системы, вызывается РНК-содержащим вирусом рода *Enterovirus* семейства *Picornaviridae*. Паралитическая форма ПМ развивается примерно у 1% инфицированных, существование скрытой циркуляции полиовируса (ПВ) в популяции определило необходимость проведения эпидемиологического надзора за большой группой заболеваний, объединенных термином «острый вялый паралич». Исход заболевания – пожизненная инвалидизация – имеет тяжелые социальные последствия. Среди трех антигенно различных типов ПВ (1, 2, 3-й типы) наиболее нейровирулентным является 1-й тип, затем 3 и 2-й. Иммунитет к ПВ типоспецифический: человек, перенесший инфекцию ПВ одного типа, остается восприимчивым к инфицированию другими. ПВ распространяется преимущественно фекально-оральным путем, человек – единственный хозяин и переносчик. В организме человека ПВ размножается в местах первичного проникновения (миндалины, кишечник), затем проникает в кровь и в ряде случаев – в центральную нервную систему. Поражение передних рогов спинного мозга приводит к развитию двигательных параличей [3].

До середины XIX в. ПМ оставался преимущественно спорадическим заболеванием, но на рубеже XX в. он распространился в развитых странах Европы и Северной Америки [4]. Заболеваемость достигла максимума в 1940–1950-х годах. В США в 1952 г. зарегистрировали более 21 тыс. случаев ПМ [5]. Стремительное распространение ПМ связывали с улучшением гигиены (дети встречались с ПВ в более позднем возрасте, когда материнские антитела уже не защищали их, в отличие от детей бедных стран, естественное инфицирование и формирование иммунитета которых проходило под защитой материнских антител [6]) и демографическими факторами (увеличение рождаемости, перемещение населения) [7]. В СССР до примене-

ния вакцин наблюдали неуклонный рост эпидемической заболеваемости с максимумом в 1958 г. – более 13 тыс. случаев (10,66 на 100 тыс. населения) [8].

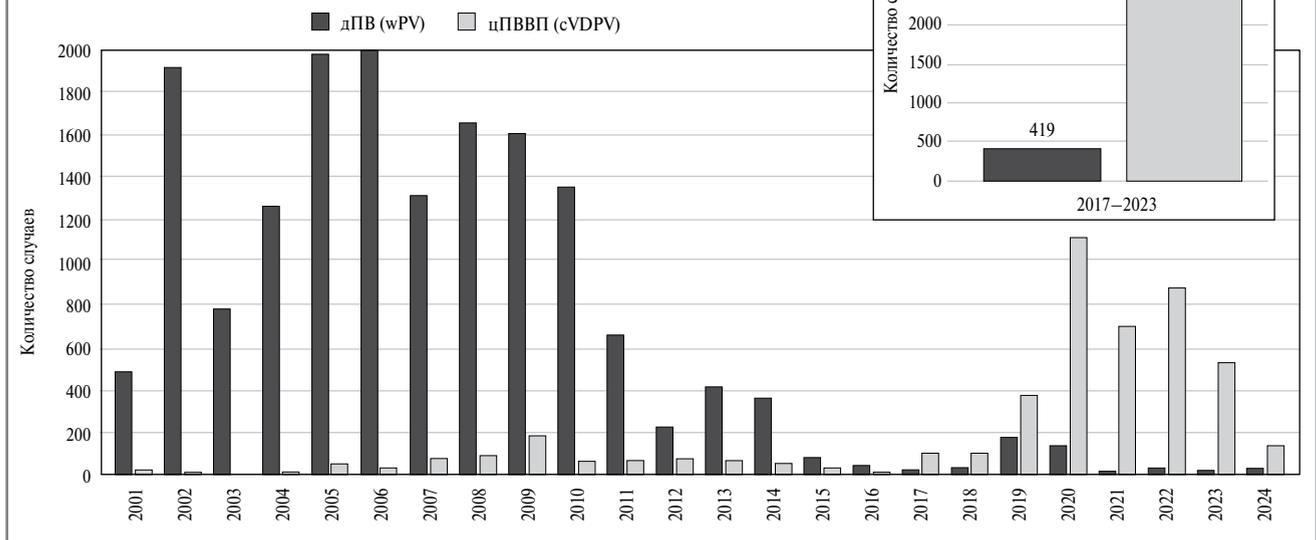
Драматическая ситуация с ПМ привлекла исследователей для разработки средств борьбы с ним, в первую очередь вакцин. Результатом интенсивных работ в США и СССР под руководством выдающихся ученых – Д. Солка, А. Сэбина, М.П. Чумакова, А.А. Смородинцева стало создание двух эффективных безопасных вакцин, изменивших «историю ПМ», – инактивированной полиовирусной вакцины (ИПВ) из природных (диких) штаммов ПВ и оральной живой полиовирусной вакцины (ОПВ) из аттенуированных диких штаммов (штаммы Сэбина) [3]. Оперативное внедрение вакцин радикально переломило ситуацию. В СССР после начала массовой вакцинации в 1957 г. заболеваемость к 1965 г. снизилась до 0,013 на 100 тыс. населения, в США в 1957–1959 гг. опустилась ниже 5 на 100 тыс. населения [4]. В некоторых странах заболеваемость ПМ снизилась до нулевой. Успехи программ плановой и дополнительной иммунизации с охватом не менее 80% детей тремя дозами трехвалентной ОПВ (тОПВ) на Кубе и в Бразилии показали возможность ликвидации местных диких ПВ [6, 9]. Принципиально важными для дальнейшей борьбы с ПМ оказались некоторые биологические свойства вакцин, обусловленные их природой (табл. 1).

ИПВ содержит три типа ПВ, ее огромным преимуществом является возможность комбинации с другими вакцинами в многокомпонентные препараты. Главный недостаток ИПВ – ее низкая эпидемиологическая эффективность, ИПВ обеспечивает индивидуальную защиту, вакцинированные не болеют, но могут поддерживать циркуляцию ПВ в сообществе [11].

ОПВ высокоэффективна в отношении всех трех типов ПВ, естественный путь введения обеспечивает простоту вакцинации. В настоящее время ОПВ доступна в виде комбинаций разных типов ПВ (тОПВ, бивалентная из 1 и 3-го типов – бОПВ, моновалентные ОПВ – мОПВ 1, 2,

**Рис. 1. Количество случаев ПМ в мире, вызванных дПВ и цПВВП** (данные ВОЗ от 15.08.2024, <https://extranet.who.int/polio/public/CaseCount.aspx>).

**Fig. 1. Number of polio cases worldwide caused by wild and vaccine-derived polioviruses** (WHO data from 15.08.2024, <https://extranet.who.int/polio/public/CaseCount.aspx>).



3-го типа ОВ). Решающее преимущество ОПВ – формирование иммунитета слизистых оболочек ротоглотки и кишечника, что препятствует размножению природного вируса, ограничивает его выделение и способствует прерыванию циркуляции ПВ [3].

### Проблемы ОПВ, ПВ вакцинного происхождения

ОПВ обладает недостатками, значение которых выявилось на фоне успехов по искоренению диких ПВ (дПВ). ОПВ способна вызывать вакциноассоциированный паралитический ПМ (ВАПП) – крайне редкое поствакцинальное осложнение, клинически не отличимое от ПМ, вызванного дПВ. Риск возникновения ВАПП оценивается как 4,7 случая на 1 млн новорожденных [12]. Наибольшей угрозе развития ВАПП подвержены реципиенты первой дозы ОПВ и дети с дефектами иммунитета [13]. ВАПП может возникнуть и у контактных с реципиентами ОПВ невакцинированных лиц. Наиболее часто (26–31%) случаи ВАПП связаны с ПВ 2-го типа (ПВ2) [13]. Возникновение ПМ, связанного с вакциной, предназначенной для борьбы с ним, вызывало огромное беспокойство, но использование ИПВ перед получением ОПВ позволило преодолеть эту проблему. После перехода на вакцинацию только с помощью ИПВ в 2000 г. в США не зарегистрировано ни одного случая ВАПП [13]. В России после введения в 2008 г. первичной вакцинации с помощью ИПВ частота возникновения случаев ВАПП значительно снизилась (1,56 случая на 1 млн новорожденных) по сравнению с периодом преимущественного использования ОПВ (7,64 случая на 1 млн новорожденных) [14].

Более сложная проблема, известная как «парадокс вакцины Сэбина» [15], стала камнем преткновения на пути борьбы с ПМ. Она связана с биологическими свойствами штаммов Сэбина и заключается в их генетической нестабильности, сравнительно быстрой способности при определенных условиях восстанавливать нейровирулентность, превращаясь в так называемые «ПВ вакцинного проис-

хождения» (ПВВП). Для получения штаммов А. Сэбин использовал классический подход пассирования природных штаммов через организм неприродного хозяина (обезьян) и культуру клеток. Ослабление нейровирулентности обусловлено заменой нескольких нуклеотидов генома, разных у разных типов ПВ (наименьшее количество замен – у ПВ2, что и определяет его эпидемиологическое значение). При размножении в организме реципиента ОПВ вакцинный ПВ достаточно быстро теряет ослабляющие мутации. Если вакцинный ПВ получает возможность циркуляции, то количество мутаций постепенно накапливается, и вирус восстанавливает вирулентность. Усиление вирулентности может быть результатом ошибок в процессе синтеза РНК и результатом рекомбинации – обмена фрагментами генома между ПВ разных типов, происхождения (диких и вакцинных), между ПВ и неполиомиелитными энтеровирусами. Реверсия штаммов Сэбина возможна при циркуляции в недостаточно иммунизированной против ПМ популяции или при персистенции в кишечнике человека с дефектами иммунитета [16, 17]. Эпидемиологическое значение и клинические последствия ПВВП такие же, как у дПВ. Циркуляция ПВВП возможна и в хорошо иммунизированной с помощью ИПВ популяции, что показало обнаружение генетически родственных ПВВП в Израиле, США, Великобритании, Канаде в 2022 г. [18]. В принципе все полевые изоляты ПВ, кроме диких, происходят из ОПВ и являются вирусами вакцинного происхождения. Однако для целей эпиднадзора их разделили на две группы:

1) подобные ОПВ, имеющие ограниченное расхождение со своими родительскими штаммами, повсеместно распространенные там, где используется ОПВ;

2) изоляты, чей более высокий уровень генетических отличий от гомологичных родительских штаммов ОПВ (>1% нуклеотидных замен на участке генома, кодирующем белок VP1, для ПВ 1 и 3-го типа или >0,6% для ПВ2) указывает на длительную передачу (или репликацию).

Именно вирусы 2-й группы классифицируют как ПВВП. С учетом вирусологических и эпидемиологических дан-

ных ПВВП относят к категориям циркулирующих ПВВП (цПВВП), выделенных от лиц с дефектами иммунитета, неоднозначные ПВВП с неизвестным источником происхождения [19]. Около 90% вспышек ПМ, вызванных цПВВП, связано с ПВ2.

Таким образом, ОПВ из штаммов Сэбина, без которой успех борьбы с ПМ стал бы невозможен, почти через 50 лет от начала применения явилась причиной возникновения заболевания. Возможность и последствия реверсии штаммов Сэбина неоднократно обсуждались [20, 21], но значение этого свойства проявилось на фоне снижения заболеваемости, вызванной дПВ, к началу 2000-х годов. Методы быстрого изучения генома ПВ, разработанные к этому времени, позволили установить, что еще в 1963–1966 г. в Беларуси [22] и в 1968 г. в Польше существовали циркуляция и случаи заболевания, связанные с ПВВП [23]. С 2017 г. количество случаев ПМ, вызванного цПВВП, стало превосходить количество случаев, вызванных дПВ (рис. 1).

### Программа ликвидации (искоренения) ПМ: успехи, неудачи и поиски выхода

Целью Глобальной программы ликвидации ПМ (ГИЛП), инициированной ВОЗ в 1988 г., стало прекращение передачи всех трех типов дикого ПВ к 2000 г. [24]. До этого при обсуждении теоретических основ ликвидации инфекционных болезней согласовали, что под «ликвидацией» («искоренением») понимают глобальное прекращение передачи инфекции, прекращение существования ее возбудителя в природе в результате проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий, проводить вакцинацию в дальнейшем нет необходимости [1, 25]. ПМ отвечал условиям, необходимым для выбора инфекционного заболевания для искоренения. Он представлял проблему для здравоохранения, имелись эффективные и доступные средства для прерывания передачи инфекции (вакцины), созданы системы эпиднадзора и лабораторных исследований, имелись финансовые, людские ресурсы и приверженность глобального здравоохранения выполнению задачи. Принципиальным явилось наличие биологических основ для искоренения: отсутствие переносчиков, в которых вирус может персистировать; иммунизация прерывает вирусную трансмиссию; не существует резервуаров вируса вне человеческой популяции; время переживания вируса в окружающей среде ограничено [26]. Отработана стратегия выполнения программы, включающая неспецифический, но чувствительный эпиднадзор за большой группой заболеваний с синдромом острого вялого паралича, высокий охват плановой иммунизацией с помощью не менее трех доз тОПВ, проведение дополнительных мероприятий по иммунизации (ДМИ), лабораторное подтверждение случаев заболевания [27]. С учетом ее свойств «вакциной выбора» для программы стала тОПВ. Итогом программы должна была стать глобальная сертификация, подтверждающая, что дПВ более не существует в природе, а безопасно сохраняется в контролируемых условиях (контеймент). Прекращение вакцинации против ПМ, что соответствует статусу ликвидированного заболевания, отсутствие необходимости тратить средства на лечение и реабилитацию больных принесли бы огромную экономию финансовых средств (1700 млн дол. США ежегодно) [28, 29].

Вопреки планам программа продолжается уже более 30 лет. Следует признать, что достигнуты выдающиеся успехи: дПВ 2 и 3-го типа ликвидированы, циркуляция единственного дикого ПВ 1-го типа прекращена в 5 из 6 регионов ВОЗ, только две страны мира (Афганистан и Пакистан)

остаются эндемичными [10]. В 1988 г. в 125 странах мира зарегистрировано 350 тыс. случаев ПМ, в 2023 г. – 12 случаев [30]. Сроки достижения цели и стратегические планы ГИЛП неоднократно корректировались [31]. Самые значительные изменения затронули спектр и тактику использования вакцин для плановой иммунизации и ДМИ: наряду с тОПВ из штаммов Сэбина для плановой иммунизации все шире использовали ИПВ, набор вакцин для ДМИ включал мОПВ отдельных типов для более эффективной борьбы со вспышками, вызванными соответствующим ПВ. Самым решительным и, к сожалению, ошибочным, с тяжелыми негативными последствиями, являлось решение ВОЗ на глобальном уровне заменить тОПВ в плановой иммунизации на БОПВ [32], при этом внедрить в схемы иммунизации одну дозу ИПВ. «Переход» произошел в апреле 2016 г. в 155 странах мира. ВОЗ исходила из того, что последний дПВ 2-го типа выделен в 1999 г., его ликвидация сертифицирована в 2015 г. [10], кроме того, учитывая эпидемиологическое значение ПВВП, необходимым являлось бороться не только с дПВ, но и с ПВВП, в первую очередь 2-го типа. Считали, что в странах, использующих тОПВ, достигнут высокий уровень глобального иммунитета к ПВ2 [33] и вирус, происходящий из вакцины, быстро исчезнет из циркуляции. Для прерывания возможных вспышек будет использована мОПВ 2-го типа (мОПВ2). Однако если в 2016 г. отмечалось 3 вспышки, связанные с ПВ2, происходящим из тОПВ, использованной до «перехода», то затем количество вспышек и генетическое разнообразие ПВВП 2-го типа стремительно нарастало: в 2016–2020 гг. в 34 странах четырех регионов ВОЗ возникло 109 вспышек с 1596 случаями ПМ, большинство ПВВП 2-го типа происходили из мОПВ2 [34]. Катастрофический провал стал следствием ряда причин [35]. В идеальном плане «перехода» в достаточной степени не учли эпидемиологию и биологию ПВ, проигнорирован опыт локальной отмены одного из компонентов тОПВ, что привело к быстрому формированию ПВВП [22, 23]. После отмены тОПВ глобально снизился иммунитет слизистой кишечника к ПВ2, а внедрение ИПВ задерживалось во многих странах из-за недостатка вакцины [36]. Кроме того, установили, что одна доза ИПВ обеспечивает защиту только 60% детей. Позднее и недостаточно масштабное реагирование на вспышки из-за плохой организации кампаний ДМИ и ограниченного запаса мОПВ2 не позволяли прервать циркуляцию ПВ. Из-за пандемии COVID-19 отложили кампании плановой вакцинации и реагирования на вспышку более чем в 30 странах. В распространении ПВ значительную роль играли (и продолжают играть) наличие труднодоступных и маргинальных групп населения, миграция в связи с военно-политическими конфликтами, недостаток средств и противодействие проведению ДМИ, вплоть до убийства работников здравоохранения (особенно в Пакистане) – более 100 убиты за последние 10 лет. Вследствие социально-политической нестабильности снижается качество эпиднадзора за ПМ. Наконец, объективная оценка картины, сложившейся после отмены тОПВ, и корректирующие действия со стороны руководства ГИЛП предприняли слишком поздно [35].

Ситуацию удалось переломить с помощью новой ОПВ из генетически модифицированных штаммов Сэбина 2-го типа (нОПВ2) [37], разрешенной ВОЗ для использования в экстренных случаях в 2021 г., одобренной в 2023 г. Обладающая высокой иммуногенностью, она лишена негативных свойств традиционной ОПВ, имеет более стабильный генетический профиль [10, 38]. С марта 2021 г. по декабрь 2023 г. использован почти 1 млрд доз нОПВ2 в 35 странах [38]. Исследование полевых изолятов нОПВ2 подтвердило ее

высокую генетическую стабильность и позволило сделать заключение о низком риске образования новых циркулирующих штаммов [39]. Однако появление штаммов ПВ-производных нОПВ2, ответственных за случаи ВАПП, формирование новых генетических линий цПВВП, происходящих из нОПВ2, обнаружение изолятов вне зон использования вакцины [40, 41] указывают на важность продолжения наблюдений за результатами применения новой вакцины.

Таким образом, две группы факторов являются препятствиями на пути достижения ликвидации ПМ – биологические свойства ПВ и особенности эпидемиологии полиовирусной инфекции и труднопредсказуемые, а потому труднопреодолимые социально-политические причины. В соответствии с последним стратегическим планом ВОЗ [42] главными инструментами для достижения цели являются плановая вакцинация и ДМИ с использованием широкого арсенала вакцин и ОПВ, и ИПВ [10]. Так как эпидемиологическое значение имеют ПВ любого происхождения, использование ОПВ из штаммов Сэбина постепенно будет прекращено, иммунизацию продолжат с помощью ИПВ, а следовательно, устойчивость к ПВ будет обеспечиваться только за счет гуморального иммунитета. Встает ряд вопросов, имеющих принципиальное значение. Как долго будет продолжаться иммунизация, ведь если она не будет прекращена, то это противоречит цели «искоренения»?; способна ли ИПВ поддерживать глобальный иммунитет к ПВ и как долго?; возможно ли поддерживать в будущем стабильно высокий охват прививками, в том числе маргинальных и труднодоступных групп населения?; смогут ли мировые производители вакцин стабильно предоставлять их в достаточном количестве?; не приведет ли массовое использование нОПВ2 к повторению «парадокса вакцины Сэбина»? Запланированный новый «переход» (отказ от ОПВ) возможен только после уничтожения дикого ПВ 1-го типа и прекращения циркуляции всех ПВВП, насколько чувствительна и стабильна система надзора за ПВ для доказательства их отсутствия? Наконец, насколько глобальная программа и национальные программы стран окажутся организационно и финансово устойчивыми перед лицом непредсказуемых социально-политических факторов? Уже сейчас мир постепенно переходит на все более широкое внедрение ИПВ, но трагический опыт ошибочного решения о переходе на БОПВ должен быть проанализирован, так как цена еще одной ошибки окажется невероятно высокой [35].

Возможным (и, по-видимому, единственным выходом) сегодня представляется создание абсолютно новых вакцин, отвечающих главным требованиям – низкой стоимости, высокой иммуногенности, в том числе способности вызывать иммунный ответ со стороны слизистых оболочек, безопасности производства в соответствии с требованиями контейнента [43]. Планируется, что будущее принадлежит новому поколению вакцин на основе вирусоподобных частиц и вакцинам на основе матричной РНК [42, 44]. В этом контексте следует вернуться к теоретическим основам ликвидации инфекционных болезней и задаться вопросом о возможности ликвидации ПМ в принятом сейчас смысле, т.е. возможно ли прекращение вакцинации? Полагаем, что история программы и текущее ее состояние не позволяют надеяться, что такая цель будет достигнута. Многие авторитетные исследователи полагают, что прекращение вакцинации недопустимо [45]. Следовательно, при удачном продолжении программа сможет достичь элиминации ПМ, но и это будет величайшим достижением мирового здравоохранения.

**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

БОПВ – бивалентная оральная живая полиовирусная вакцина из 1 и 3-го типов  
 ВАПП – вакциноассоциированный паралитический полиомиелит  
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
 ГИЛП – Глобальная инициатива ликвидации полиомиелита  
 ДМИ – дополнительные мероприятия по иммунизации  
 дПВ – дикий полиовирус  
 ИПВ – инактивированная полиовирусная вакцина  
 мОПВ – моновалентная оральная живая полиовирусная вакцина

мОПВ2 – моновалентная оральная живая полиовирусная вакцина 2-го типа  
 нОПВ2 – новая оральная живая полиовирусная вакцина 2-го типа  
 ОПВ – оральная живая полиовирусная вакцина  
 ПВ – полиовирус  
 ПВ2 – полиовирус 2-го типа  
 ПВВП – полиовирус вакцинного происхождения  
 ПМ – полиомиелит  
 тОПВ – трехвалентная оральная живая полиовирусная вакцина  
 цПВВП – циркулирующий полиовирус вакцинного происхождения

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сергиев В.П. Ликвидация инфекций как научная проблема. Эпидемиология и инфекционные болезни. *Актуальные вопросы*. 2014;4:9-12. Режим доступа: <https://epidemiology-journal.ru/ru/archive/article/29912?ysclid=m010w0n5sz369251112>. Ссылка активна на 19.08.2024 [Sergiev VP. Likvidatsiia infektsii kak nauchnaia problema. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktualnyie voprosy*. 2014;4:9-12. Available at: <https://epidemiology-journal.ru/ru/archive/article/29912?ysclid=m010w0n5sz369251112>. Accessed: 19.08.2024 (in Russian)].
2. WHO. Declaration of Global Eradication of Smallpox. Resolution of the World Health Assembly HA33\_R3\_eng.pdf. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHA33-3>. Accessed: 19.08.2024.
3. Sutter RW, Kew OM, Cochi SL, Aylward RB. Poliovirus Vaccine – Live. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*, 7th ed. Philadelphia, Elsevier, 2018;866-917.
4. Ворошилова М.К. Иммунология, эпидемиология и профилактика полиомиелита и сходных с ним заболеваний. М.: Медицина, 1966

- [Voroshilova MK. Immunologiya, epidemiologiya i profilaktika poliomielitа i shodnykh s nim zabolevaniy. Moscow: Meditsina, 1966 (in Russian)].
5. Thompson KM, Tebbens RJ. Retrospective Cost-Effectiveness Analyses for Polio Vaccination in the United States. *Risk Analysis*. 2006;26(6):1423-40. DOI:10.1111/j.1539-6924.2006.00831.x
  6. Nathanson N, Kew OM. From emergence to eradication: the epidemiology of poliomyelitis deconstructed. *Am J Epidemiol*. 2010;172(11):1213-29. DOI:10.1093/aje/kwq320
  7. Martinez-Bakker M, King AA, Rohani P. Unraveling the Transmission Ecology of Polio. *PLoS Biol*. 2015;13(6):e1002172. DOI:10.1371/journal.pbio.1002172
  8. Chumakov MP, Voroshilova MK, Drozdov SG, et al. Some results of the work on mass immunization in the Soviet Union with live poliovirus vaccine prepared from Sabin strains. *Bull World Health Organ*. 1961;25(1):79-91. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2555546/> Accessed: 19.08.2024.
  9. de Quadros C, Hersh BS, Olive JM, et al. Eradication of Wild Poliovirus from the Americas: Acute Flaccid Paralysis Surveillance, 1988–1995. *J Infect Dis*. 1997;175(S1):37-42. DOI:10.1093/infdis/175.supplement\_1.s37
  10. WHO. Polio vaccines: WHO position paper – June 2022. *Wkly Epidemiol Rec*. 2022;97(25):277-300. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WER9725-277-300>. Accessed: 19.08.2024.
  11. Vidor E. Poliovirus Vaccine-Inactivated. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*, 7th ed. Philadelphia, Elsevier, 2018; p. 841–65.
  12. Platt LR, Estivariz CF, Sutter RW. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a review of the epidemiology and estimation of the global burden. *J Infect Dis*. 2014;10(S1):380-9. DOI:10.1093/infdis/jiu184
  13. Alexander LN, Seward JF, Santibañez TA, et al. Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States. *J Am Med Ass*. 2004;292(14):1696-701. DOI:10.1001/jama.292.14.1696
  14. Ivanova OE, Ereemeeva TP, Morozova NS, et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in the Russian Federation in 1998–2014. *Int J Infect Dis*. 2018;76:64-9. DOI:10.1016/j.ijid.2018.08.017
  15. Dowdle WR, De Gourville E, Kew OM, et al. Polio eradication: the OPV paradox. *Rev Med Virol*. 2003;13(5):277-91. DOI:10.1002/rmv.401
  16. Kew OM, Sutter RW, de Gourville EM, et al. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. *Annu Rev Microbiol*. 2005;59:587-635. DOI:10.1146/annurev.micro.58.030603.123625.
  17. Burns C, Diop OM, Sutter RW, Kew OM. Vaccine-Derived Polioviruses. *J Infect Dis*. 2014;210(S1):283-93. DOI:10.1093/infdis/jiu295
  18. Lee SE, Greene SA, Burns CC, et al. Progress toward poliomyelitis eradication–Worldwide, January 2021 – March 2023. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72:517-22. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/pdfs/mm7219a3-H.pdf>. Accessed: 19.08.2024.
  19. WHO. Classification and reporting of vaccine-derived polioviruses (VDPV). Available at: [https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/Reporting-and-Classification-of-VDPVs\\_Aug2016\\_EN.pdf](https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/Reporting-and-Classification-of-VDPVs_Aug2016_EN.pdf). Accessed: 19.08.2024.
  20. Hull HF, Aylward RB. Invited commentary: The scientific basis for stopping polio immunization. *Am J Epidemiol*. 1999;150(10):1022-5. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a009925
  21. Wood DJ, Sutter RW, Dowdle WR. Stopping poliovirus vaccination after eradication: issues and challenges. *Bull World Health Organ*. 2000;78(3):347-57. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2560716/pdf/10812731.pdf>. Accessed: 19.08.2024.
  22. Korotkova EA, Park R, Cherkasova EA, et al. Retrospective analysis of a local cessation of vaccination against poliomyelitis: a possible scenario for the future. *J Virol*. 2003;77(23):12460-5. DOI:10.1128/jvi.77.23.12460-12465.2003
  23. Kew OM, Wright PF, Agol VI, et al. Circulating vaccine-derived polioviruses: current state of knowledge. *Bull World Health Organ*. 2004;82(1):16-23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2585883/pdf/15106296.pdf>. Accessed: 19.08.2024.
  24. WHO. Forty-first World Health Assembly WHA41.28 13 May 1988. Global eradication of poliomyelitis by the year 2000. Available at: [https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/19880513\\_resolution-2.pdf](https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/19880513_resolution-2.pdf). Accessed: 19.08.2024.
  25. Dowdle WR. The principles of disease elimination and eradication. *Bull World Health Organ*. 1998;76(S2):22-5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2305684/> Accessed: 19.08.2024.
  26. Dowdle WR, Birmingham ME. The biologic principles of poliovirus eradication. *J Infect Dis*. 1997;175(S1):286-92. DOI:10.1093/infdis/175.supplement\_1.s286
  27. Dowdle WR, Featherstone DA, Birmingham ME, et al. Poliomyelitis eradication. *Virus Res*. 1999;62(2):185-92. DOI:10.1016/s0168-1702(99)00044-1
  28. Bart KJ, Foulds J, Patriarca P. Global eradication of poliomyelitis: benefit-cost analysis. *Bull World Health Organ*. 1996;74(1):35-45. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2486843/> Accessed: 19.08.2024.
  29. Duintjer Tebbens RJ, Pallansch MA, Cochi SL, et al. Economic analysis of the Global Polio Eradication Initiative. *Vaccine*. 2010;29(2):334-43. DOI:10.1016/j.vaccine.2010.10.026
  30. WHO. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, March 2024: conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec*. 2024;99(22):285-306. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376936/WER9922-285-306.pdf?sequence=1>. Accessed: 19.08.2024.
  31. Thompson KM, Badizadegan K. Evolution of global polio eradication strategies: targets, vaccines, and supplemental immunization activities (SIAs). *Expert Rev Vaccines*. 2024;23(1):597-613. DOI:10.1080/14760584.2024.2361060
  32. Sutter RW, Platt L, Mach O, et al. The new polio eradication end game: rationale and supporting evidence. *J Infect Dis*. 2014;210(S1):434-8. DOI:10.1093/infdis/jiu222
  33. Pons-Salort M, Molodecky NA, O'Reilly KM, et al. Population Immunity against Serotype-2 Poliomyelitis Leading up to the Global Withdrawal of the Oral Poliovirus Vaccine: Spatio-temporal Modelling of Surveillance Data. *PLoS Med*. 2016;13(10):e1002140. DOI:10.1371/journal.pmed.1002140
  34. Macklin GR, Goel AK, Mach O, et al. Epidemiology of type 2 vaccine-derived poliovirus outbreaks between 2016 and 2020. *Vaccine*. 2023;41(S1):19-24. DOI:10.1016/j.vaccine.2022.08.008
  35. Roberts L. Report offers harsh verdict on global polio vaccine switch. *Science*. 2024;384(6696):608-9. DOI:10.1126/science.adq3092
  36. Macklin GR, O'Reilly KM, Grassly NC, et al. Evolving epidemiology of poliovirus serotype 2 following withdrawal of the serotype 2 oral poliovirus vaccine. *Science*. 2020;368:401-5. DOI:10.1126/science.aba1238
  37. Macklin G, Peak C, Eisenhower M, et al. Enabling accelerated vaccine roll-out for public health emergencies of international concern (PHEICs): novel oral polio vaccine type 2 (nOPV2) experience. *Vaccine*. 2022;41(S1):A122-7. DOI:10.1016/j.vaccine.2022.02.050
  38. Bandyopadhyay AS, Zipursky S. A novel tool to eradicate an ancient scourge: The novel oral polio vaccine type 2 story. *Lancet Infect Dis*. 2023;23:67-71. DOI:10.1016/S1473-3099(22)00582-5
  39. Martin J, Burns CC, Jorba J, et al. Genetic characterization of novel oral polio vaccine type 2 viruses during initial use phase under emergency use listing–Worldwide, March–October 2021. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(24):786-90. DOI:10.15585/mmwr.mm7124a2
  40. Davlantes E, Jorba J, Henderson E, et al. Circulating Vaccine-Derived Poliovirus Type 2 Emergences Linked to Novel Oral Poliovirus Vaccine Type 2 Use – Six African Countries, 2021–2023. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(38):1041-2. DOI:10.15585/mmwr.mm7238a4
  41. Ivanova OE, Ereemeeva TP, Baykova OY, et al. Detection of Polioviruses Type 2 among Migrant Children Arriving to the Russian Federation from a Country with a Registered Poliomyelitis Outbreak. *Vaccines*. 2024;12(7):718. DOI:10.3390/vaccines12070718
  42. WHO. Polio Eradication Strategy 2022–2026: delivering on a promise. Geneva: World Health Organization, 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031937>. Accessed: 19.08.2024.
  43. Ehrenfeld E, Modlin J, Chumakov K. Future of polio vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2009;8(7):899-905. DOI:10.1586/erv.09.49
  44. Sutter RW, Eisenhower M, Molodecky N, et al. Inactivated Poliovirus Vaccine: Recent Developments and the Tortuous Path to Global Acceptance. *Pathogens*. 2024;13(3):224. DOI:10.3390/pathogens13030224
  45. Chumakov K, Brechot C, Gallo R, Plotkin S. Choosing the Right Path toward Polio Eradication *N Engl J Med*. 2023;388(7):577-9. DOI:10.1056/NEJMp2215257

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.08.2024

# ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ»

(составлена с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

При подготовке рукописи авторам следует придерживаться «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE).

При рассмотрении статьи редакция производит обязательную проверку материала с помощью системы «Антиплагиат».

Журнал «Терапевтический архив» публикует статьи по всем проблемам заболеваний внутренних органов, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями, за исключением материалов о заболеваниях детей.

В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, клинические случаи, лекции, обзоры. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Плата с авторов статей за публикацию рукописей не взимается.

## ОБЩИЕ ПРАВИЛА

Обязательно наличие официального направления организации(ий), на базе которой(ых) выполнена работа.

**Все материалы отправляются в редакцию через официальный сайт журнала [ter-arkhiv.ru](http://ter-arkhiv.ru). В случае невозможности отправки статьи через сайт, просьба отправить ее по адресу электронной почты [editor@ter-arkhiv.ru](mailto:editor@ter-arkhiv.ru)**

Отдельным вложением в формате PDF или JPEG высылаются:

- официальное направление учреждения;
- первая страница статьи с визой и подписью научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения;
- последняя страница с подписями всех авторов.

**Все компоненты статьи должны быть в одном файле в формате Word:**

- 1) титульный лист;
- 2) аннотация на русском и английском языках (не более 250 слов);
- 3) ключевые слова;
- 4) введение;
- 5) материалы и методы (для оригинальных статей);
- 6) результаты (для оригинальных статей);
- 7) обсуждение (для оригинальных статей);
- 8) заключение;
- 9) дисклеймеры на русском и английском языках (после текста статьи, перед списком литературы): раскрытие интересов (в случае отсутствия конфликта интересов отмечается: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»), вклад авторов, сведения о финансировании, этический протокол (в оригинальной статье), информированное согласие пациентов (в оригинальных статьях и клинических случаях);
- 10) библиография;
- 11) таблицы (если необходимо);
- 12) иллюстрации (если необходимо, в случае заимствования иллюстраций указать источники и тип лицензии);
- 13) подписи к рисункам.

Страницы рукописи должны быть пронумерованы.

**Титульный лист должен содержать:**

1. Название статьи – информативное и достаточно краткое (на русском и английском языках, не более 12 слов, с указанием дизайна исследования в конце и через двоеточие).
2. Инициалы и фамилии авторов на русском языке, полностью имена и фамилии на английском языке согласно ORCID авторов.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа (на русском и английском языках). Для корректности предоставляемых сведений рекомендуем авторам проверять англоязычное название учреждения на сайте <https://grid.ac>. Если авторов несколько и они работают в разных учреждениях (городах), то приводится список этих учреждений с цифровыми ссылками принадлежности авторов к определенному учреждению.
4. **Сведения об авторах:** полностью фамилии, имена и отчества, ученая степень, место работы, должность и звание, e-mail и ORCID\* всех авторов и телефон автора для связи.

\*При отсутствии номера ORCID его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>

ORCID – это реестр уникальных идентификаторов ученых и вместе с тем соответствующий метод, который связывает исследовательскую деятельность с этими идентификаторами. Это единственный способ однозначно идентифицировать личность ученого, особенно в ситуациях с полным совпадением ФИО авторов.

**Ко всем оригинальным статьям прилагается структурированная аннотация** объемом от 200 до 250 слов, включающая рубрики: цель исследования, материалы и методы, результаты, обсуждение и заключение (на русском и английском – Abstract – языках).

**К клиническим случаям, лекциям и обзорным статьям необходимо приложить неструктурированную аннотацию (на русском и английском языках).**

**После аннотации приводятся «Ключевые слова»** (от 5 до 10 слов или словосочетаний), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах (на русском и английском языках).

## Текст

Объем оригинальной статьи (включая выходные данные и библиографию) не должен превышать 25 тыс. знаков с пробелами; объем клинических наблюдений – 20 тыс. знаков с пробелами; лекций и обзоров – 30 тыс. знаков с пробелами.

## Структура оригинальных статей

**Введение.** Формулируется цель, обосновывается необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

**Материалы и методы.** Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указываются производитель и страна.

**Результаты.** Представляются в логической последовательности в тексте, таблицах и рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, упоминаются только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

**Обсуждение.** Выделяются новые и важные аспекты результатов собственного исследования и по возможности сопоставляются с данными других авторов. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

**Заключение.**

**Литература / References.** Каждый источник печатается с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте). При упоминании в тексте отдельных фамилий авторов им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках, обычным текстом (не гиперссылками). Не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно. При составлении списка приоритет должен отдаваться работам отечественных авторов. В соответствии с требованиями международных систем цитирования Web of Science и Scopus библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и должны даваться не только на языке оригинала, но и на латинице (романским алфавитом).

**Таблицы.** Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, размещаются в примечании к таблице, за исключением случаев, когда аббревиатура уже указана в тексте.

**Подписи к иллюстрациям.** Печатаются с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись состоит из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей).

**Иллюстрации** (рисунки, диаграммы, фотографии) высылаются по возможности отдельными файлами в исходном формате и неужатом размере, с указанием номера рисунка, обозначением верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

**Редколлегия оставляет за собой право рекомендаций по сокращению и редактированию статей.**

**Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не публикуются.**