

# CONSILIUM MEDICUM

Том 22, №3, 2020

VOL. 22, No. 3, 2020

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



## ПУЛЬМОНОЛОГИЯ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ PULMONOLOGY OTORHINOLARYNGOLOGY

Новое в пульмонологии: факты, цифры, домыслы, реальность

COVID-19: респираторная инфекция, вызванная новым коронавирусом

Внебольничная пневмония у взрослых: американские (ATS/IDSA, 2019) и российские (РРО/МАКМАХ, 2019) рекомендации

Особенности микоплазменной инфекции органов дыхания

Вирусные пневмонии: сложности диагностики

Хронический бронхит

«Боткинские четверги». Вероятный аутоиммунный легочный альвеолярный протеиноз

Генерализованный туберкулезный процесс на поздней стадии ВИЧ-инфекции

Некротический (злокачественный) наружный отит

Диагностика и лечение болезни Меньера

Выбор ингаляционного устройства

Результаты исследований

CONSILIUM  
MEDICUM

# НАЗНАЧАЕМ АСКОРИЛ<sup>1</sup> – ЧТОБЫ КАШЕЛЬ ПРОХОДИЛ!<sup>2</sup>



## АСКОРИЛ

### Комбинированный препарат для взрослых и детей<sup>2</sup>



Показан для симптоматической терапии продуктивного кашля, связанного с различными респираторными заболеваниями, включающими, наряду с другими, следующие<sup>2</sup>:

- острый бронхит, включая трахеобронхит;
- острый бронхит, обусловленный респираторными вирусами;
- хронический бронхит без дополнительного уточнения;
- ХОБЛ;
- астматический бронхит;
- пневмония



ИСТОЧНИКИ:

1. Данные информационно-аналитического агентства Ипсос (IPSOS), Оценка выпуски (Printend) за третий квартал 2019 года.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Аскорил ЛСП-003332/09,

П №015290/01. Государственный реестр лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> от 02.2020.

**Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Аскорил экспекторант.** Регистрационный номер: П N015290/01. Лекарственная форма: сироп. Состав. Каждые 10 мл сиропа содержат: сальбутамол сульфат – 2 мг, бромгексина гидрохлорид – 4 мг, гвайфенезин – 100 мг. Показания к применению: для симптоматической терапии продуктивного кашля, связанного с различными респираторными заболеваниями, включающими наряду с другими следующие: острый бронхит, включая трахеобронхит; острый бронхит, обусловленный респираторными вирусами; хронический бронхит без дополнительного уточнения; хроническая обструктивная болезнь легких; астматический бронхит; пневмония. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; беременность; период грудного вскармливания; тахикардия; миокардит; пороки сердца (в том числе аортальный стеноз); декомпенсированный сахарный диабет; тиреотоксикоз; глаукома; печеночная или почечная недостаточность; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; желудочное кровотечение; непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, недостаточность сахаразы-изомальтазы; детский возраст до 2 лет. С осторожностью назначают пациентам с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии, при гипертиреозе, стенокардии, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, заболеваниях бронхов, сопровождающихся чрезмерным скоплением секрета. Не следует применять в сочетании с бета-адреноблокаторами. Побочное действие: перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания. Не применять одновременно с препаратами, подавляющими кашель, или комбинированными бронхолитиками. Гвайфенезин окрашивает мочу в розовый цвет. Сообщалось о единичных случаях тяжелых поражений кожи, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, имевших связь по времени с приемом бромгексина гидрохлорида. Отпуск из аптек: по рецепту врача.

**Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Аскорил.** Регистрационный номер: ЛСП-003332/09. Лекарственная форма: таблетки. Состав. Одна таблетка содержит: сальбутамол сульфат – 2 мг, бромгексина гидрохлорид – 8 мг, гвайфенезин – 100 мг. Показания к применению: для симптоматической терапии продуктивного кашля, связанного с различными респираторными заболеваниями, включающими наряду с другими следующие: острый бронхит, включая трахеобронхит; острый бронхит, обусловленный респираторными вирусами; хронический бронхит без дополнительного уточнения; хроническая обструктивная болезнь легких; астматический бронхит; пневмония. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; беременность; период грудного вскармливания; тахикардия; миокардит; пороки сердца (в том числе аортальный стеноз); декомпенсированный сахарный диабет; тиреотоксикоз; глаукома; печеночная или почечная недостаточность; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; желудочное кровотечение; непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, недостаточность сахаразы-изомальтазы; детский возраст до 6 лет. С осторожностью назначают пациентам с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии, при гипертиреозе, стенокардии, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, заболеваниях бронхов, сопровождающихся чрезмерным скоплением секрета. Не следует применять в сочетании с бета-адреноблокаторами. Побочное действие: перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания. Не применять одновременно с препаратами, подавляющими кашель, или комбинированными бронхолитиками. Гвайфенезин окрашивает мочу в розовый цвет. Сообщалось о единичных случаях тяжелых поражений кожи, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, имевших связь по времени с приемом бромгексина гидрохлорида. Отпуск из аптек: по рецепту врача.

Пожалуйста, ознакомьтесь с полной медицинской инструкцией по применению препарата.

Информационный материал для специалистов здравоохранения.



ООО «Гленмарк Импэкс» 115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 2, стр. 3, эт. 2  
Тел. (499) 951-00-00 [www.glenmark-pharma.ru](http://www.glenmark-pharma.ru)

RUS-041-ASC-02.2020

Реклама

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины.

Журнал включен в перечень журналов ВАК, базу данных ВИНТИ, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), портал EBSCO, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования Science Index, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

## Главный редактор журнала:

**Фомин Виктор Викторович,**

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,

Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Главный редактор номера:

**Синопальников Александр Игоревич,**

д.м.н., профессор, Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования,  
Москва, Россия

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ, CONSILIUM MEDICUM 2020, ТОМ 22, №3

### Авдеев Сергей Николаевич,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии,  
Москва, Россия

### Карпищенко Сергей Анатольевич,

д.м.н., профессор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский  
университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### Крюков Андрей Иванович,

д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларинго-  
логии им. Л.И. Свержевского, Российский национальный исследовательский  
медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

### Морозова Светлана Вячеславовна,

д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский  
университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

### Чучалин Александр Григорьевич,

академик РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт  
пульмонологии, Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи,  
информационных технологий и массовых коммуникаций.

**Свидетельство о регистрации:** ПИ №ФС77-63969.

**Периодичность:** 12 раз в год.

### УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 55 тыс. экз.

**Каталог «Пресса России»** 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций,  
должны быть ознакомлены с инструкциями  
для авторов и публичным авторским договором:  
[orscience.ru](http://orscience.ru)

В статьях представлена точка зрения авторов, которая  
может не совпадать с мнением редакции журнала.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного  
производственно-практического издания допускаются без размещения знака  
информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале,  
допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2020 г.



### ИЗДАТЕЛЬ: ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

**Адрес:** 127055, Москва, а/я 106

### Коммерческий директор:

Наталья Ливенская  
[n.livenskaya@conmed.ru](mailto:n.livenskaya@conmed.ru)

### Отдел рекламы и маркетинга:

Юлия Жолудева  
[u.zholudeva@conmed.ru](mailto:u.zholudeva@conmed.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова

[n.timakova@conmed.ru](mailto:n.timakova@conmed.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Наталья Семёнова

[n.semenova@conmed.ru](mailto:n.semenova@conmed.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

### Работа с подписчиками:

[podpiska@conmed.ru](mailto:podpiska@conmed.ru)

### ОБЪЕДИНЁННАЯ РЕДАКЦИЯ

**Адрес:** 127055,

Россия, Москва,  
ул. Новослободская, 31к4

**Телефон:** +7 (495) 098-03-59

**Сайт:** [orscience.ru](http://orscience.ru)

**E-mail:** [or@hpmr.ru](mailto:or@hpmr.ru)

### Медицинский директор:

Борис Филимонов

### Исполнительный директор:

Эвелина Батова

### Научный редактор:

Елена Наумова

### Литературные редакторы-корректоры:

Марина Витвицкая, Евгения Аратова

**Дизайн и верстка:** Сергей Сиротин

### Типография: ООО «Тверской Печатный Двор»

170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14

# CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (Print)  
ISSN 2542-2170 (Online)

Vol. 22, No. 3, 2020

Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.

The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), EBSCO, CyberLeninka Electronic Library, and Directory of Open Access Journals (DOAJ). The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

## Editor-in-Chief:

**Victor V. Fomin,**

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Editor-in-Chief of the issue:

**Aleksander I. Sinopalnikov,**

M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

## EDITORIAL BOARD, CONSILIUM MEDICUM 2020, VOLUME 22, No. 3

### **Sergei N. Avdeev,**

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

### **Sergei A. Karpishchenko,**

M.D., Ph.D., Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

### **Andrei I. Kriukov,**

M.D., Ph.D., Professor, Sverzhhevskiy Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

### **Svetlana V. Morozova,**

M.D., Ph.D., Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

### **Aleksander G. Chuchalin,**

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

**Registration number:** ПИ №ФЦ77-63969.

**Publication frequency:** 12 times per year.

### **FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA**

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 55 000 copies.

**Catalogue "Pressa Rossii"** 11776.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article.

[orscience.ru](http://orscience.ru)

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2020.



### **PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM**

**Address:** P.O. box 106,  
Moscow, Russia

### **Commercial Director:**

Natalia Livenskaya  
[n.livenskaya@conmed.ru](mailto:n.livenskaya@conmed.ru)

### **Department of Advertising and Marketing:**

Yuliya Zholudeva  
[u.zholudeva@conmed.ru](mailto:u.zholudeva@conmed.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Natalia Timakova  
[n.timakova@conmed.ru](mailto:n.timakova@conmed.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 328)

Natalia Semenova  
[n.semenova@conmed.ru](mailto:n.semenova@conmed.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 329)

**Subscription:**  
[podpiska@conmed.ru](mailto:podpiska@conmed.ru)

### **OB'YEDINENNAYA REDAKTSIYA**

**Address:**  
31c4 Novoslobodskaya st., Moscow, Russia

**Phone:** +7 (495) 098-03-59

**Website:** [orscience.ru](http://orscience.ru)

**E-mail:** [or@hpmrp.ru](mailto:or@hpmrp.ru)

### **Medical Director:**

Boris Filimonov

### **Chief Executive:**

Evelina Batova

### **Science Editor:**

Elena Naumova

### **Literary editor-proofreaders:**


Marina Vitvitskaya, Evgeniia Aratova

### **Design and layout:**

Sergey Sirotin

**Printing House:** Tverskoi Pechatnyi Dvor  
82/13a-c14 Moskovskaya st., Tver, Russia

**CONSILIUM  
MEDICUM**

 объединённая  
редакция

**АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ**

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Макацария А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ**

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ**

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)  
 Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)  
 Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ**

Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)  
 Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)  
 Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

**ГЕРОНТОЛОГИЯ и ГЕРИАТРИЯ**

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Ткачева О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)

**ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ**

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)  
 Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ**

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)

Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
 Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

**КАРДИОЛОГИЯ**

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Барбараш О.Л., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)  
 Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Бойцов С.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
 Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

**ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА**

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Трофимова Т.Н., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
 Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

**НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ**

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Гринь А.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**БОЛЕЗНИ УХА, ГОРЛА И НОСА**

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
 Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
 Свистушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

**ПУЛЬМОНОЛОГИЯ**

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)  
 Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
 Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)  
 Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**РЕВМАТОЛОГИЯ**

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

**УРОЛОГИЯ**

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)  
 Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**ФТИЗИАТРИЯ**

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

**ХИРУРГИЯ**

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Кириченко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

**ЭНДОКРИНОЛОГИЯ**

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**OBSTETRICS and GYNECOLOGY**

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY**

Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**INTERNAL MEDICINE**

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)  
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)  
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**GASTROENTEROLOGY**

Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)  
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)  
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**GERONTOLOGY and GERIATRICS**

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**INTENSIVE THERAPY**

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)  
 Leonid E. Tsylin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**INFECTION and ANTIMICROBIAL THERAPY**

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**CARDIOLOGY**

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)  
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

**RADIOLOGY**

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**NEUROLOGY**

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**OTORHINOLARYNGOLOGY**

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**PULMONOLOGY**

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Aleksandr A. Vizel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)  
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)  
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**RHEUMATOLOGY**

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**UROLOGY**

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)  
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**PHTHISIOLOGY**

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**SURGERY**

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ENDOCRINOLOGY**

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

# Содержание

## ИНТЕРВЬЮ

### Новое в пульмонологии: факты, цифры, домыслы, реальность

Интервью с С.Н. Авдеевым

9

## ОБЗОР

### COVID-19: респираторная инфекция, вызванная новым коронавирусом: новые данные об эпидемиологии, клиническом течении, ведении пациентов

Ю.Г. Белоцерковская, А.Г. Романовских, И.П. Смирнов

12

## ОБЗОР

### Американские (ATS/IDSA, 2019) и российские (РРО/МАКМАХ, 2019) рекомендации по ведению внебольничной пневмонии у взрослых. Два взгляда на актуальную проблему

А.И. Синопальников

22

## ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ

### Вирусные пневмонии. Радиологические признаки: сложности диагностики

И.М. Королева

28

## ОБЗОР

### Биомаркеры воспаления при заболеваниях органов дыхания: клиническая практика и перспективы

Т.В. Кондратьева, А.А. Зайцев

34

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

### Особенности микоплазменной инфекции органов дыхания в клинической практике

Р.А. Бонцевич, Т.Л. Субина, В.А. Винюков, А.А. Гаврилова

40

## ОБЗОР

### Хронический бронхит: фармакотерапевтический фокус на гиперсенситивный компонент кашля

И.Л. Клячкина

46

## ОБЗОР

### Выбор ингаляционного устройства у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями

А.Г. Романовских, Ю.Г. Белоцерковская, И.П. Смирнов

55

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

### Вероятный аутоиммунный легочный альвеолярный протеиноз

В. Кинтана, С.А. Рачина, С.Н. Авдеев, И.Е. Тюрин

61

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

### Пример смерти больного от генерализованного туберкулезного процесса на поздней стадии ВИЧ-инфекции

И.Ю. Бабаева, А.В. Яцукова

65

## ОБЗОР

### Некротический (злокачественный) наружный отит: современный обзор диагностики и лечения

Е.В. Пчеленок, С.Я. Косяков, А.К. Винников

70

## ОБЗОР

### Современный взгляд на диагностику и лечение болезни Меньера

С.Я. Косяков, К.Н. Бганцева, А.В. Гуненков, Е.В. Пчеленок

74

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

### Влияние местного применения Полиоксидония на симптомы и характер течения острой респираторной вирусной инфекции у детей: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования

Т.И. Гаращенко, О.В. Карнеева, Г.Д. Тарасова, И.А. Ким, Р.А. Ханферьян

80

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

### Динамика знаний студентов в вопросах ведения пациентов с внебольничной пневмонией на фоне проведения дополнительных образовательных мероприятий

А.А. Гаврилова, Р.А. Бонцевич, О.В. Черенкова, Н.Ю. Гончарова, Т.Г. Покровская

87

# Contents

## INTERVIEW

### **News in pulmonary medicine: facts, numbers, hypotheses, and reality**

Interview with S.N. Avdeev

9

## REVIEW

### **COVID-19: a respiratory infection caused by new coronavirus: new data on epidemiology, clinical course, and patients management**

Yuliya G. Belotserkovskaia, Anna G. Romanovskikh, Igor P. Smirnov

12

## REVIEW

### **United States (ATS/IDSA, 2019) and Russian (RRS/IACMAC, 2019) guidelines on community-acquired pneumonia management in adults. Two points of view on a pressing issue**

Aleksander I. Sinopalnikov

22

## BEST PRACTICE

### **Viral pneumonia. Radiological signs: diagnostic difficulties**

Irina M. Koroleva

28

## REVIEW

### **Serum biomarkers of inflammation in acute and chronic inflammatory respiratory diseases: practice and prospects**

Tatiana V. Kondrateva, Andrei A. Zaytsev

34

## CLINICAL CASE

### **Features of *Mycoplasma* infection of respiratory organs in clinical practice**

Roman A. Bontsevich, Tatyana L. Subina, Vsevolod A. Vinyukov, Anna A. Gavrilova

40

## REVIEW

### **Chronic bronchitis: pharmacotherapeutic focus on cough hypersensitivity component**

Irina L. Klyachkina

46

## REVIEW

### **Inhalation device choice for patients with broncho-obstructive disorders**

Anna G. Romanovskikh, Yuliya G. Belotserkovskaia, Igor P. Smirnov

55

## CLINICAL CASE

### **Possible autoimmune pulmonary alveolar proteinosis**

Vendi E.T. Kintana, Svetlana A. Rachina, Sergei N. Avdeev, Igor E. Tiurin

61

## CLINICAL CASE

### **Example of death of a patient from a generalized tuberculosis process at a late stage of HIV infection**

Irina Iu. Babaeva, Alina V. Yatsukova

65

## REVIEW

### **Necrotizing (malignant) external otitis: a modern review of diagnosis and management**

Ekaterina V. Pchelenok, Sergei Ia. Kosyakov, Alexander K. Vinnikov

70

## REVIEW

### **A contemporary view on diagnosis and treatment of Meniere's disease**

Sergei Ia. Kosyakov, Kseniia N. Bgantceva, Aleksandr V. Gunenkov, Ekaterina V. Pchelenok

74

## ORIGINAL ARTICLE

### **Influence of local application of Polyoxidonium on symptoms and course of acute respiratory viral infection in children: results of multicenter double-blind placebo controlled study**

Tatiana I. Garashchenko, Olga V. Karneeva, Galina D. Tarasova, Irina A. Kim, Roman A. Hanferian

80

## ORIGINAL ARTICLE

### **Dynamics of students' knowledge in the management of patients with community-acquired pneumonia after additional educational events**

Anna A. Gavrilova, Roman A. Bontsevich, Olga V. Cherenkova, Natalya Yu. Goncharova, Tatyana G. Pokrovskaya

87



# Новое в пульмонологии: факты, цифры, домыслы, реальность

Для цитирования: Новое в пульмонологии: факты, цифры, домыслы, реальность. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 9–11. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200083

Interview

## News in pulmonary medicine: facts, numbers, hypotheses, and reality

For citation: News in pulmonary medicine: facts, numbers, hypotheses, and reality. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 9–11. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200083

Грипп, пневмония, бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – болезни, давно и хорошо известные медикам. XXI в. вносит свою лепту: появляются COVID-19, EVALI – «болезнь вейперов». Что это? Новые нозологии, пришедшие в технологическую эпоху, или мутировавшие старые? Вопросы адресуем главному внештатному специалисту-пульмонологу Минздрава России, члену-корреспонденту РАН, доктору медицинских наук, профессору С.Н. Авдееву



В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй), возбудителю которой было дано временное название 2019-nCoV. Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 (Coronavirus disease 2019). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2\*.

– Сегодня все говорят о COVID-19. Без достоверной информации рождаются слухи, множатся страхи. Откуда эта напасть?

– Официальная версия, существующая в настоящее время: COVID-19 – зоонозная инфекция, преодолевшая межвидовой барьер от животного к человеку. Пока в этом мнении сходятся большинство специалистов.

Коронавирусы (*Coronaviridae*) – это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных. В настоящее время известно о циркуляции среди населения четырех коронавирусов (HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1), которые круглогодично присутствуют в структуре острых респираторных вирусных инфекций и, как правило, вызывают поражение верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести\*. Новый коронавирус SARS-CoV-2 предположительно является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом\*.

– По всему миру установлен карантин. Какие меры профилактики для населения предлагаются в данный момент?

– Главное – ограничение контактов с больными коронавирусной инфекцией, набор простых мероприятий, о которых говорится повсеместно: собственное пространство – не приближаться к кашляющим, чихающим людям, маска, частое мытье рук, обработка, дезинфекция.

На самом деле все выглядит довольно обыденно, ничего экстраординарного, но, к сожалению, мало кто из наших граждан это выполняет. На государственном уровне принимаются очень серьезные меры для предотвращения распространения коронавирусной инфекции. Например, всем больным пневмонией, находящимся в стационарах, в обязательном порядке проводится тест на коронавирусы.

В настоящее время основным источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания. Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным (при кашле, чиханье, разговоре), воздушно-пылевым и контактным путями. Факторами передачи являются воздух, пищевые продукты и предметы обихода, контаминированные SARS-CoV-2\*.

– Двусторонняя пневмония считается наиболее распространенным клиническим проявлением COVID-19. Как быстро она развивается, есть ли специфические признаки?

– По данным китайских врачей, в среднем от момента заражения до развития пневмонии проходит около 6–7 сут. На начальных этапах заболевание может протекать бессимптомно: без кашля, одышки, боли в грудной клетке. Может присутствовать небольшое повышение температуры. Китайские коллеги советуют при подозрении на коронавирусную инфекцию проводить не рентгенографию, а компьютерную томографию, являющуюся более чувствительным методом и обладающую высокой разрешающей способностью.

– Как проводится лечение коронавирусной инфекции?

– До настоящего времени в нашем арсенале не было противовирусных препаратов с доказанной эффективностью, подтвержденной результатами клинических испытаний. В данный момент в Китае, как мне известно, проходят исследования с многими противовирусными препаратами и, если судить по достигнутым результатам, вероятно, некоторые из препаратов работают. На сайте Минздрава России размещены временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV)»\*, где подробно представлен алгоритм ведения пациента с COVID-19.

\*Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». [https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/629/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5\\_%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_03.03.2020\\_%28%D0%B2%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%B8%D1%8F\\_3%29\\_6-6.pdf?1583255386](https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/629/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_03.03.2020_%28%D0%B2%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%B8%D1%8F_3%29_6-6.pdf?1583255386)

Анализ литературных данных по клиническому опыту ведения пациентов с атипичной пневмонией, связанной с коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV, позволяет выделить несколько препаратов этиологической направленности, которые, как правило, использовались в комбинации. К ним относятся рибавирин, лопинавир + ритонавир, препараты интерферонов, препараты хлорохина\*.

– По некоторым данным, в России уже есть выздоровевшие?

– Да, это те пациенты, у которых заболевание протекало в легкой форме. Несмотря на то, что у коронавируса очень высокая тропность к легочной ткани, развитие пневмонии необязательно.

– Несмотря на пандемию COVID-19, вряд ли существенно изменится расстановка позиций по смертности от различных заболеваний в мире. Какие из болезней органов дыхания вносят наиболее весомую лепту в эти показатели в мире и России?

– По данным статистики, в мире болезни органов дыхания входят в пятерку лидеров по смертности, в Российской Федерации ситуация другая. Следует разделять инфекции дыхательных путей и ХОБЛ, обе входят в 10 причин смертности. В РФ болезни органов дыхания занимают 4% в структуре общей смертности населения. Главными причинами, как и везде, по-прежнему остаются сердечно-сосудистые заболевания и онкология.

Если говорить о распространенности, то рано или поздно каждый из нас сталкивается с этой проблемой: острая респираторная инфекция, острое респираторное заболевание, грипп – это в том числе и поражение дыхательных путей, встречающееся, например, в виде острого бронхита.

Если говорить по отдельным заболеваниям, то, к примеру, по пневмонии за последние 2 года отмечается небольшой рост заболеваемости. Однако не стоит делать скоропалительных выводов, вполне вероятно, это увеличение связано с улучшением диагностики и учета заболевания. Показатели летальности при пневмонии за последние несколько лет не увеличиваются, они остаются стабильными, хотя и бывают сезонные подъемы, связанные с теми же респираторными заболеваниями при гриппе.

К сожалению, такого оптимизма при разговоре о ХОБЛ не возникает: мы фиксируем повышение обнаружения новых случаев заболевания, ее распространенность достигает высоких цифр. У нас есть уже свои отечественные эпидемиологические исследования, согласно которым среди взрослого населения РФ около 7% страдают ХОБЛ. То есть, по сути, ХОБЛ – глобальная проблема, и ее главная причина – курение.

– Отражается ли на данных по ХОБЛ переход на электронные сигареты?

– 2019–2020 – годы так называемых «новых вызовов», одним из которых является беспрецедентное внимание к электронным сигаретам, вейпам. В пульмонологии появилось новое заболевание, по-английски оно называется EVALI (e-cigarette or vaping product use-associated lung injury). EVALI – повреждение легких, ассоциированное с курением электронных сигарет и вейпингом. Что это за проблема? Другой вид курения – электронные сигареты и вейпинг – не означает безопасное курение. Имеющая место несколько иная технология доставки никотина связана с огромными рисками для здоровья. В этой связи мы столкнулись с новыми болезнями, обусловленными применением электронных сигарет. Возникающее повреждение легких имеет не одну, а несколько спектральных характеристик: липоидная, интерстициальная пневмония, бронхиолит, острый респираторный дистресс-синдром. На данный момент по крайней мере на территории США описано не-

сколько десятков смертей от электронных сигарет – около 70, просто на фоне пандемии COVID-19 тема ушла в тень.

За последние годы в свете развернувшейся борьбы за здоровый образ жизни рынок традиционного табакокурения стремительно сдавал свои позиции, уступая место рынку электронных сигарет, продажи которых очень выросли. По статистике, среди российской молодежи каждый четвертый студент пробовал или пользуется вейпом, электронными сигаретами. Это огромные цифры. Переход на другую форму курения не означает, что на смену одним заболеваниями придут другие, – ХОБЛ остается, просто пока неизвестно, сколько времени необходимо, чтобы она развилась на фоне курения электронных сигарет, срок применения которых еще слишком мал, чтобы определить эту взаимосвязь. А вот то, что электронные сигареты вызывают потенциально смертельно опасные заболевания, сегодня уже точно известно. Поэтому риск огромный. Электронные сигареты – это не выход из ситуации. Сейчас призывают вести кампании против любого вида курения, в том числе и «электронного».

– Есть ли новости с полей БА?

– В этом направлении у пульмонологов огромные прорывы. При лечении тяжелой астмы проводится биологическая терапия. В арсенале врачей целых 5 биологических препаратов – это моноклональные антитела, направленные против какой-то очень маленькой мишени, например, интерлейкин-4/13, 5, иммуноглобулин Е. Такое лечение позволяет ставить на ноги пациента с тяжелой БА – и это, пожалуй, самое большое изменение, произошедшее в терапии заболевания. Существенное дополнение – применение биологической терапии позволяет снизить, а в ряде случаев и полностью исключить назначение глюкокортикостероидов – ранее неотъемлемую составляющую лечения тяжелой БА.

– Сергей Николаевич, в последние годы все шире освещается тема легочной гипертензии (ЛГ). Что нового произошло на этом направлении?

– В сравнении с БА и ХОБЛ ЛГ встречается значительно реже. Среди всего спектра ЛГ самой сложной является легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), распространенность которой составляет 60 пациентов на 1 млн населения. Кажется, что это не очень пугающие цифры, но если брать в расчет ЛГ при болезнях левого желудочка, это уже десятки, если не сотни тысяч, а с учетом ЛГ при хронических заболеваниях, той же ХОБЛ как осложнения хронической легочной недостаточности, – это огромное число больных.

Выделяют идиопатическую, или первичную, ЛАГ, болезнь, которая быстро прогрессирует, неуклонно ухудшается, приводя к инвалидности и смерти пациента от сердечной недостаточности. В этой области в настоящий момент предлагается множество прорывных решений, появляются лекарства, способные изменить течение болезни, улучшить качество жизни, увеличить выживаемость пациентов. ЛГ – это группа болезней, многие из них требуют сложных методов обследования, к которым относится не только компьютерная томография, но и ангиография, сканирование, катетеризация легочной артерии, в связи с чем необходимы экспертные центры по ведению пациентов с ЛАГ, обладающие необходимыми методами диагностики и опытными специалистами. Врачи первичного звена должны иметь в виду, что одышка сопровождает не только ХОБЛ, астму и болезни сердца, она вполне вероятно может свидетельствовать о ЛГ. И совсем не обязательно, чтобы врач первичного звена поставил точный диагноз «идиопатическая ЛАГ», он должен понять, что необходимо направить пациента с одышкой к специалисту, который знает, как вести больного ЛАГ.

Говоря о новом в пульмонологии, хотел бы сказать несколько слов о легочных фиброзах. В течение 5 последних лет мы говорили про идиопатический легочный фиброз, и в настоящее время есть лекарственная терапия, которая

приостанавливает прогрессирование заболевания. С конца 2019 г. мы начали говорить про другие легочные фиброзы. Появились данные, что противифиброзная терапия эффективна при системной склеродермии у пациентов с легочным фиброзом, при неспецифической интерстициальной пневмонии, гиперчувствительном пневмоните, т.е. открывается новое окно возможностей для большой группы пациентов.

– А как обстоит ситуация с больными муковисцидозом?

– Последнее время были определенные сложности с обеспечением этой категории больных рядом лекарственных препаратов. Это произошло по вине фармкомпаний, которые ввозили их в Россию. Но на данный момент проблему смогли решить. Пациенты, нуждающиеся в препаратах, которых нет в наличии в РФ, получают их из-за границы. Составляется индивидуальная заявка, по которой препарат ввозится под нужды конкретного пациента.

– Говоря о болезнях органов дыхания, нельзя обойти стоящую проблему антибиотикорезистентности, поскольку именно в этой области назначение антибиотиков на амбулаторном этапе занимает львиную долю, около 58%.

– Да, такая проблема существует, и в России ситуация не самая худшая. Есть страны, в которых картина намного печальнее. В последнее время нарастает резистентность пневмококка – самой частой причины внебольничной пневмонии – ВП (пневмонии, развившейся вне стационара либо диагностированной в первые 48 ч с момента госпитализации) – к таким антибиотикам, как макролиды, что представляет действительно серьезную проблему. Какие решения предлагаются в настоящее время? Мы не рекомендуем начинать лечение ВП с макролидов, относим их к препаратам 2-й линии, хотя еще в предыдущих рекомендациях они были препаратами 1-й линии. Говоря о рекомендациях, я имею в виду подготовленный проект клинических рекомендаций по ВП, проходящий процедуру утверждения в научно-практическом совете, заседание которого должно состояться в этом году.

– Должны ли врачи придерживаться тех постулатов, которые имеют место в предыдущих клинических рекомендациях, или они уже должны применять рекомендации из проекта?

– Врачи должны использовать современные рекомендации, т.е. рекомендации проекта. Принятие рекомендаций – это регламентированная процедура, их официальное утверждение, но они уже работают «здесь и сейчас». Эта информация открыта и доступна, она используется в образовательных программах, конференциях, семинарах. Мы пытаемся, используя современные технологии, доводить последние данные до наших врачей.

– Назначение антибиотиков в первые 6–8 ч при пневмонии способно значительно улучшить прогноз и течение заболевания, но как в течение первых часов определить, о каком заболевании идет речь и какое лечение назначить?

– На самом деле прогноз значительно улучшается, если прием антибиотиков происходит в течение первых 4 ч, а при тяжелой форме – в течение 1-го часа, конечно, чем раньше, тем лучше. Почему мы говорим о часах? Если бы можно было с одного взгляда определить, что у больного пневмония, нам было бы нечего обсуждать, речь шла бы о минутах. Эти часы – это то время, которое необходимо для проведения определенных диагностических этапов. И для тяжелой пневмонии это иногда и происходит в очень короткие сроки. Мы видим пациента с тяжелой одышкой, низким показателем оксигенации, который определяется

при помощи пульсоксиметра. Следующий этап – рентгенография грудной клетки. Серьезные изменения позволяют установить тяжелую пневмонию, и в течение 1-го часа можно ввести тяжелую антибиотика. Если же пневмония нетяжелая, то 4 ч достаточно, чтобы определиться с диагнозом и выбором терапии.

– Что помимо клинической картины и аускультации способно помочь в дифференциальной диагностике ВП и острого бронхита?

– Серьезную поддержку оказывают современные технологии. Например, далеко не всегда можно доверять рентгенографии, применение компьютерной томографии позволяет с большой точностью определить поражение легких. В арсенал пульмонолога, врача скорой помощи и приемного отделения должен входить пульсоксиметр (англ. pulse oximeter) – медицинский контрольно-диагностический прибор для неинвазивного измерения уровня сатурации кислородом капиллярной крови (пульсоксиметрии). Это очень важный параметр. Определение С-реактивного белка – еще один очень доступный метод диагностики. Конечно, это неспецифический маркер, но его показатели, отражающие системную воспалительную реакцию, позволяют провести диагностику ВП и острого бронхита.

– Какие препараты относятся к 1-й линии при пневмонии?

– К 1-й линии в данный момент относят хорошо известный препарат аминопенициллин, ярким представителем является амоксициллин – простой, доступный и при этом один из наиболее эффективных препаратов для лечения ВП, особенно в амбулаторных условиях.

– По статистике около 20% пациентов не отвечают на антибактериальную терапию. Что делать в этом случае?

– Необходимо применять другие антибиотики. Говоря о лечении ВП, мы ведем речь об эмпирическом лечении, т.е. о назначении антибиотиков при отсутствии результатов микробиологического посева. И в этом случае вполне вероятно ошибка – антибиотик может оказаться неэффективным, но продолжать неэффективную терапию бесконечно нельзя. При отсутствии эффекта в течение 48 ч следует менять антибиотик. Однако не следует забывать о правильном подборе дозы: в ряде случаев врачи назначают нетерапевтические дозы, поэтому причины неэффективности антибиотиков могут быть самыми разными.

– Несколько слов о нежелательных явлениях при применении антибактериальной терапии и способах профилактики.

– Самое страшное нежелательное явление – анафилактический шок. Но всех врачей готовят к встрече с этим явлением.

Проблема антибиотикоассоциированной диареи, на мой взгляд, несколько преувеличена. Я не считаю ее класс-специфической для антибиотиков. Если у конкретного пациента такая проблема возникла, ее следует решать в данном конкретном случае. Гораздо более серьезным осложнением является псевдомембранозный колит, причиной которого является *Clostridioides difficile*, но мы обладаем и способами диагностики, и методами лечения в этом случае. То есть в каждой конкретной ситуации следует находить индивидуальное решение.

Как видите, с чем-то мы справляемся, но тут же появляются новые проблемы, которые необходимо решать: коронавирусная инфекция, заболевания, вызываемые курением вейпов, и многое другое. «Покой нам только снится».

– Сергей Николаевич, большое спасибо за интервью.

# COVID-19: респираторная инфекция, вызванная новым коронавирусом: новые данные об эпидемиологии, клиническом течении, ведении пациентов

Ю.Г. Белоцерковская<sup>✉</sup>, А.Г. Романовских, И.П. Смирнов

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия  
✉belo-yuliya@yandex.ru

## Аннотация

В настоящее время весь мир переживает пандемию новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Анализ генома SARS-CoV-2 показал значительное сходство с ранее идентифицированным штаммом коронавируса, который вызвал вспышку атипичной пневмонии или тяжелого острого респираторного синдрома в 2003 г. Все возрастные группы восприимчивы к вирусу, при этом пожилые пациенты с сопутствующими заболеваниями более подвержены тяжелому течению болезни. Основные клинические проявления – лихорадка, кашель, астения. Часть пациентов характеризуются одышкой и гипоксемией, которые могут быстро (в течение 1 нед) прогрессировать с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, септического шока, метаболического ацидоза, нарушения коагуляционной функции и синдрома полиорганной дисфункции. Всем пациентам для уточнения диагноза и наблюдения за развитием болезни рекомендуется выполнять компьютерную томографию органов грудной клетки. Рентгенография органов грудной клетки обладает недостаточной информативностью, а потому ее выполнение нецелесообразно. В большинстве случаев изменения в легочной ткани характеризуются множественными участками уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и интерстициальными изменениями. К сожалению, в настоящее время не получено данных об убедительной эффективности какого-либо противовирусного лечения. Для своевременного выявления признаков тяжелого течения и осложнений необходим постоянный мониторинг жизненно важных показателей и лабораторных показателей. Изучаются наиболее значимые факторы риска тяжелого, прогрессирующего течения и неблагоприятного исхода. В настоящем обзоре представлены известные эпидемиологические данные, особенности диагностики и клинического течения, факторы риска неблагоприятного исхода, возможности этиотропного и патогенетического лечения и профилактики.

**Ключевые слова:** острые респираторные инфекции, новый коронавирус, COVID-19, SARS-CoV-2.

**Для цитирования:** Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г., Смирнов И.П. COVID-19: респираторная инфекция, вызванная новым коронавирусом: новые данные об эпидемиологии, клиническом течении, ведении пациентов. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 12–20. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200092

## Review

# COVID-19: a respiratory infection caused by new coronavirus: new data on epidemiology, clinical course, and patients management

Yuliya G. Belotserkovskaia<sup>✉</sup>, Anna G. Romanovskikh, Igor P. Smirnov

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
✉belo-yuliya@yandex.ru

## Abstract

At present time there is an ongoing pandemic of a new coronavirus COVID-19 infection caused by SARS-CoV-2 virus. The analysis of SARS-CoV-2 genome showed significant similarity to formerly identified coronavirus strain that caused a breakout of atypical pneumonia or severe acute respiratory syndrome in 2003. All group ages were vulnerable to the virus, but senior patients with multiple comorbid disorders were more susceptible to severe disease course development. Main clinical symptoms include fever, cough, and asthenia. Some patients develop shortness of breath and hypoxemia that can quickly (in 1 week) progress to acute respiratory distress syndrome, septic shock, metabolic acidosis, coagulation dysfunction, and multisystemic dysfunction syndrome. It is recommended to perform chest computer tomography in all patients for diagnosis establishment and in disease course follow-up. As chest X-ray lacks informational value, its use is unreasonable. In most cases pulmonary tissue changes are characterized with multiple areas of tissue induration called ground-glass opacity and interstitial changes. Unfortunately, at present there is no convincing data on effectiveness of any antiviral treatment. Constant monitoring of vital parameters and laboratory findings is required for timely detection of signs of severe course and complications development. The most significant factors of severe progressive disease course and unfavorable outcome are being studied. The present review includes available epidemiological data, characteristic features of diagnostics and clinical course, unfavorable outcome risk factors, and possibilities of etiotropic and pathogenic treatment and prevention.

**Key words:** acute respiratory infections, new coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2.

**For citation:** Belotserkovskaia Yu.G., Romanovskikh A.G., Smirnov I.P. COVID-19: a respiratory infection caused by new coronavirus: new data on epidemiology, clinical course, and patients management. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 12–20. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200092

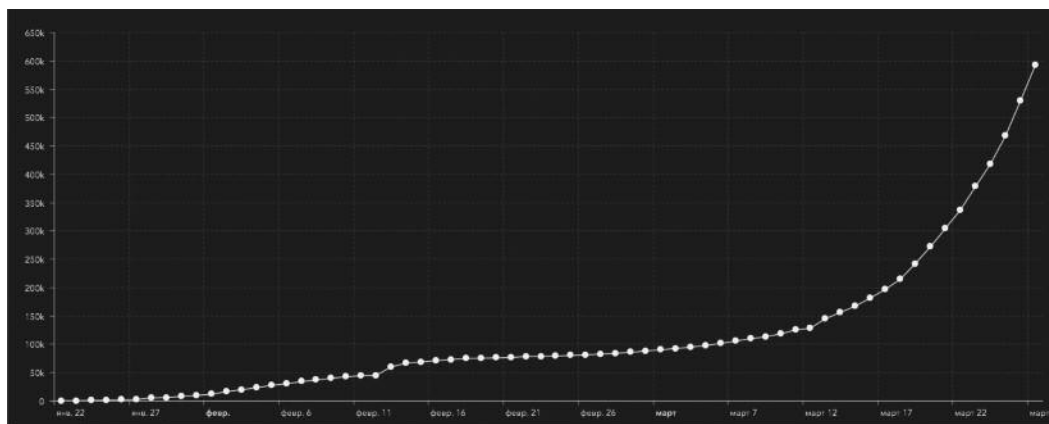
## Введение

В декабре 2019 г. в г. Ухань, провинция Хубэй (Китай), зафиксирована серия острых респираторных заболеваний, которые характеризовались быстрой прогрессией симптомов, развитием пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и в ряде случаев заканчивались летальным исходом [1, 2]. Число заболевших быстро увеличивалось, и инфекция распространилась в другие районы Китая. Из образцов жидкости бронхоальвеолярного лаважа больного 3 января 2020 г. выделен новый коронавирус 2019 г. и идентифицирован как возбудитель инфекции [3]. Новый коронавирус 12 января 2020 г. получил временное название 2019-nCoV, присвоенное Всемирной организацией здравоохранения, а 12 февраля 2020 г. переименован в SARS-CoV-2.

Респираторная инфекция, вызванная новым коронавирусом, получила название COVID-19.

К концу февраля 2020 г., несмотря на все противоэпидемические мероприятия, в Китае насчитывалось 78 960 подтвержденных случаев новой коронавирусной инфекции COVID-19, 2791 из которых закончился летальным исходом. За пределами Китая к этому времени зарегистрирован 4691 больной и 67 погибших в 51 стране [4]. К середине марта 2020 г. число случаев заболевания COVID-19 за пределами Китая увеличилось в 13 раз, а число затронутых распространением вируса стран – втрое. Вот почему 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявляет о начале пандемии. По состоянию на 28.03.2020 во всем мире насчитывалось 597 335 случаев подтвержденной инфекции

Рис. 1. Глобальные показатели заболеваемости COVID-19 (количество подтвержденных случаев, данные Университета Джона Хопкинса, США)\*.



\*<https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>

(в том числе 1036 – в России) в 177 странах, 27 365 летальных исходов (в том числе 4 – в России). Причем абсолютное большинство новых случаев заболевания выявляется за пределами Китая (рис. 1), в то время как в данной стране ограничительные меры ослабляются из-за практически полного прекращения распространения инфекции.

Генетический анализ показал, что SARS-CoV-2 относится к роду *Betacoronavirus*, так же как возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) SARS-CoV и возбудитель ближневосточного респираторного синдрома MERS-CoV [3]. Происхождение SARS-CoV-2 изучается, к настоящему моменту предполагается, что вирус является рекомбинантным между коронавирусом летучих мышей и неизвестным коронавирусом. Источником заражения людей считаются дикие животные, продававшиеся на рынке морепродуктов в Ухани [5].

В настоящем обзоре представлены известные эпидемиологические данные, особенности клинического течения, факторы риска неблагоприятного исхода, возможности лечения и профилактики.

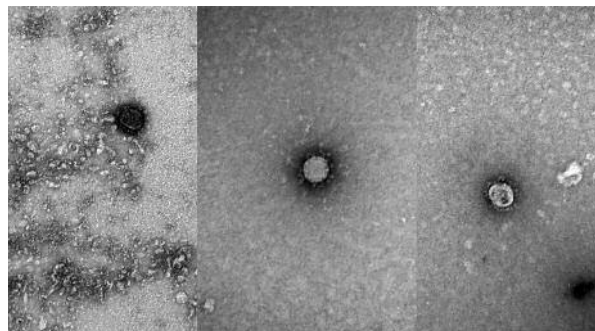
## Эпидемиология

SARS-CoV-2 (рис. 2) представляется высококонтагиозным и может оставаться жизнеспособным в окружающей среде до 2 ч, а на поверхностях от нескольких часов до 2 сут [6]. Инкубационный период после заражения обычно составляет 4–8 дней, в среднем 5 дней, но может длиться до 14 дней [7]. Все возрастные группы восприимчивы к вирусу, при этом пожилые пациенты с сопутствующими заболеваниями более подвержены тяжелому течению болезни.

Основным источником инфекции являются больные люди, бессимптомные носители и находящиеся в инкубационном периоде. До сих пор основными путями передачи инфекции считаются воздушно-капельный и контактный. Кроме того, возможно, что фекально-оральный путь передачи также существует, поскольку нуклеиновые кислоты SARS-CoV-2 обнаруживаются в образцах кала у больных пневмонией с абдоминальными симптомами [8]. Вертикальный путь передачи между матерью и младенцем заподозрен после того, как заражение новым коронавирусом подтверждено у новорожденного спустя 30 ч после появления на свет в детской больнице Ухани. Некоторые исследователи также предполагают, что инфекция может попадать в организм через конъюнктиву глаза, поскольку конъюнктивальный эпителий может быть инфицирован аэрозолем или другими биологическими жидкостями, содержащими вирус [9].

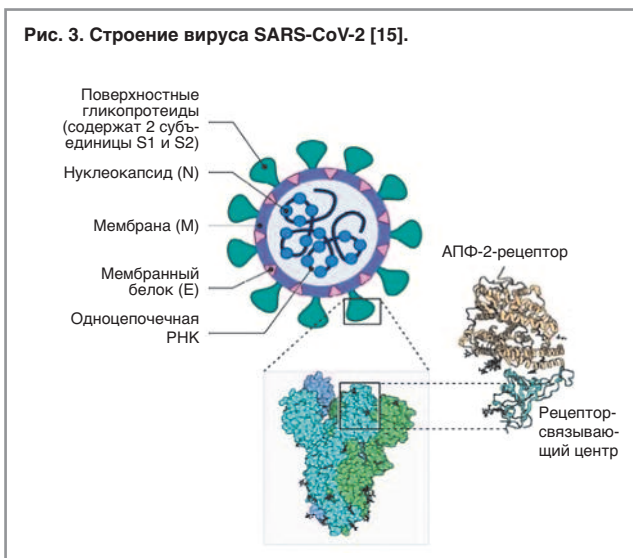
Скорость передачи инфекции определяется базовым репродуктивным числом  $R_0$  (ожидаемое количество вторич-

Рис. 2. Коронавирус SARS-CoV-2, электронный микроскоп, размер вириона 100–120 нм (данные получены в ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии "Вектор"» Роспотребнадзора).



ных случаев заражения, вызванное одной инфекцией в полностью восприимчивой популяции). С учетом возможных ошибок, связанных с выбором модели расчета и временного интервала оценки, предположительно для SARS-CoV-2 показатель  $R_0$  в настоящее время составляет 2,68. По прогнозам специалистов Всемирной организации здравоохранения и китайского Центра по контролю заболеваний, число инфицированных будет увеличиваться [10, 11].

Анализ генома SARS-CoV-2 показал значительное сходство с ранее идентифицированным штаммом коронавируса, который вызвал вспышку атипичной пневмонии или ТОРС в 2003 г. [12]. ТОРС-ассоциированный коронавирус (SARS-CoV) имеет определенную последовательность аминокислот, включающую 14 связывающих остатков, которые непосредственно взаимодействуют с человеческим ангиотензинпревращающим ферментом 2-го типа (АПФ-2). Из этих аминокислот 8 представлены в SARS-CoV-2. Таким образом, АПФ-2 также может быть рецептором для SARS-CoV-2 (рис. 3). Кроме того, белок нуклеокапсида SARS-CoV-2 почти на 90% идентичен SARS-CoV по аминокислотной последовательности. Обычно у людей коронавирусы вызывают нетяжелые респираторные инфекции. Появление новых коронавирусов изменило эти представления. Точные патофизиологические механизмы, лежащие в основе инфекции, вызванной SARS-CoV-2, неизвестны (из-за недостаточных лабораторных исследований), но генетическое сходство SARS-CoV-2 и SARS-CoV может помочь объяснить особенности воспалительного ответа, приводящие к тяжелым проявлениям, включая тяжелую пневмонию [13, 14].



### Клинические характеристики

Как и любая респираторная вирусная инфекция, COVID-19 характеризуется разнообразием клинических проявлений. Обновляющиеся данные из Китая и Кореи подтверждают, что в большинстве случаев инфекция COVID-19 протекает в нетяжелой форме с лихорадкой и кашлем как наиболее часто регистрируемыми симптомами. Тяжелое течение или фатальные исходы, как правило, имеют место у пожилых людей или лиц с сопутствующими заболеваниями [16, 17]. Медиана времени от начала до разрешения симптомов может колебаться от 2 нед для пациентов с легкой формой заболевания и до 3–6 нед для тяжелой или критической формы заболевания. Тяжелое состояние развивается в течение 1 нед с момента появления симптомов, а в критических случаях время от появления симптомов до смерти составляет от 2 до 8 нед.

Наиболее частыми симптомами являются лихорадка – 98,6%, астения – 69,6%, сухой кашель (или с экспекторацией мокроты) – 59,4% и миалгия – 34,8%, одышка – 30%, сопровождающиеся заложенностью и выделениями из носа, болью в горле у значительной части пациентов [18] (рис. 4).

Наблюдение за пациентами, инфицированными SARS-CoV-2 в Ухани, показывает значительное клиническое сходство с инфекцией, вызванной SARS-CoV. Средний возраст больных составляет 55 лет, с небольшим преобладанием мужчин – 54,3%. Средняя продолжительность инкубационного периода – от 4,1 до 7 дней (табл. 1). Лихорадка необязательно должна быть первым клиническим проявлением. Часть пациентов характеризуются одышкой и гипоксией, которые могут быстро (в течение 1 нед) прогрессировать с развитием ОРДС, септического шока, мета-

**Таблица 1. Клинические характеристики пациентов с COVID-19 и SARS-CoV [19, с изменениями]**

	COVID-19	SARS-CoV
<i>Эпидемиология</i>		
Время регистрации первого случая	Декабрь, 2019	Ноябрь, 2002
Место регистрации первого случая	Ухань, Китай	Гуандун, Китай
Число инфицированных, n	533 416 (на 27.03.2020)	8096
Число умерших (летальность)	24 082 (около 2%) [на 27.03.2020]	744 (10%)
Число заболевших медиков, %	29	23,1
<i>Характеристики пациентов</i>		
Средний возраст (границы возраста), лет	56 (42–68)	39,9 (1–91)
Мужчины:женщины, отношение	1:1,19	1:1,25
Лихорадка, %	98,6	99–100
Слабость, %	69,6	31,2
Непродуктивный кашель, %	59,4	25–75
Миалгия	34,8	49,3–60,9
Одышка	31,2	40–42
Экспекторация мокроты	26,8	NA
Боль в горле	17,4	12,5
Диарея	10,1	20–25
Тошнота/рвота	6,3–10	19,4–19,6
Головокружение	9,4	4,2–42,8
Головная боль	6,5	35,4–55,8
Боль в животе	2,2	3,5

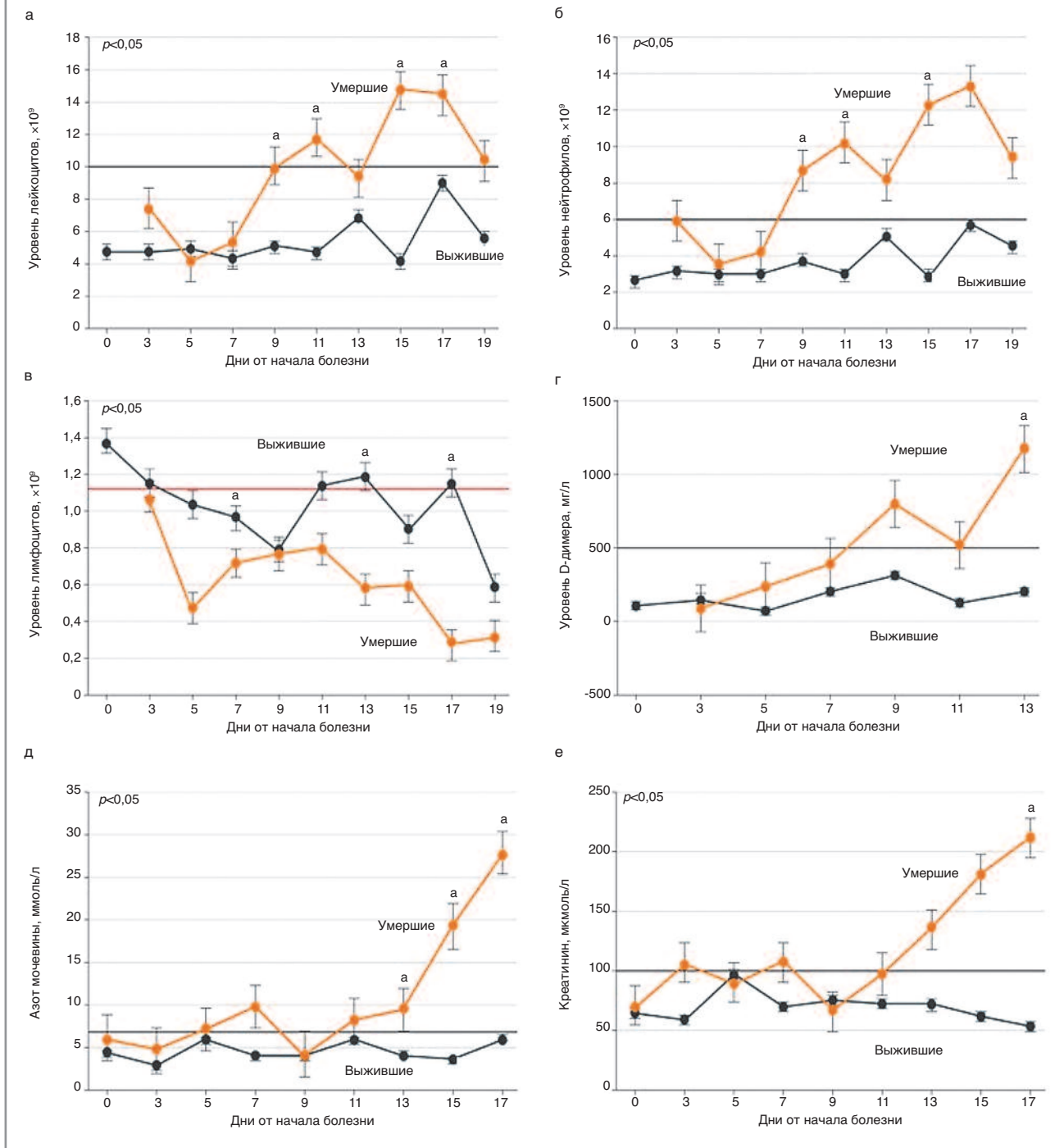
болического ацидоза, нарушения коагуляционной дисфункции и синдрома полиорганной дисфункции [19].

На раннем этапе заболевания могут выявляться снижение уровня лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови, умеренное повышение уровня С-реактивного белка (СРБ). В тяжелых случаях часто отмечается повышение уровня лейкоцитов, гранулоцитов, а также D-димера, креатинкиназы и креатина. В университетской клинике Ухани проанализировали особенности течения 138 госпитализированных пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 [20]. Менее тяжелые пациенты, находившиеся в общем отделении, и тяжелые лица, поступившие в отделение интенсивной терапии, демонстрировали значительные различия в лабораторных показателях, таких как уровень лейкоцитов и нейтрофилов в периферической крови, уровни D-димера, креатинкиназы и креатина (рис. 5).

Всем пациентам с предполагаемым или подтвержденным диагнозом рекомендуется выполнять компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК). Рентгенография ОГК обладает недостаточной информативностью, поскольку разрешающая способность в ряде случаев не позволяет визуализировать поражения с малой степенью уплотнения легочной ткани. Чувствительность КТ при COVID-19 может превышать 90%, специфичность – 70% [22]. У большинства больных выявляются односторонние или (чаще) двусторонние изменения (75–98%), характеризующиеся множественными участками уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и интерстициальными изменениями. Реже, у тяжелых пациентов, встречаются субсегментарные участки консолидации легочной ткани [7, 23, 24] (рис. 6–8).

В ретроспективном исследовании 121 больного с подтвержденной инфекцией COVID-19 из 4 центров в Китае с 18 января по 2 февраля 2020 г. последовательные измене-

Рис. 5. Лабораторные характеристики госпитализированных пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19: 33 больных COVID-19 (5 умерших, 28 выживших);  $p < 0,05$  (умершие vs выжившие) [21].



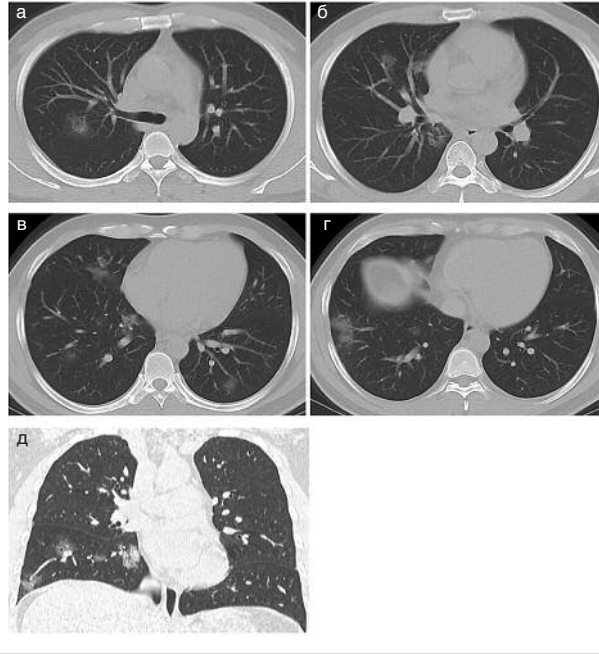
ния при КТ ОГК анализировались в зависимости от времени появления и прогрессирования клинических симптомов [в зависимости от сроков выполнения КТ ОГК обозначались как ранние – 0–2-й дни ( $n=36$ ), промежуточные – 3–5-й дни ( $n=33$ ), поздние – 6–12-й дни ( $n=25$ )]. Отличительными признаками инфекции COVID-19 были двусторонние периферические участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», а также участки консолидации. Важно отметить, что 20 (56%) из 36 ранних КТ не выявляли патологических изменений. Промежуточные и поздние КТ выявляли изменения у большинства пациентов (рис. 9). Эти изменения включали участки консолидации легочной ткани (как правило, двусторонней с периферическим расположением, преобладанием в нижних долях), большой объем патологического процесса, линейные уплотнения, паттерн crazy-paving (симптом «бульжной мо-

стойвой») и признак «обратного ободка». Двустороннее поражение легких наблюдалось при ранней КТ у 10 (28%) из 36 пациентов, при промежуточной КТ – у 25 (76%) из 33 пациентов и при поздней – у 22 (88%) из 25 пациентов [25].

Редкими (нехарактерными) находками при проведении КТ ОГК можно считать пневмоторакс, полости или лимфаденопатию. Такие изменения, как плевральный выпот, множественные узелки, симптом «дерево в почках», вероятнее всего, предполагает развитие бактериальной суперинфекции или альтернативный диагноз [26].

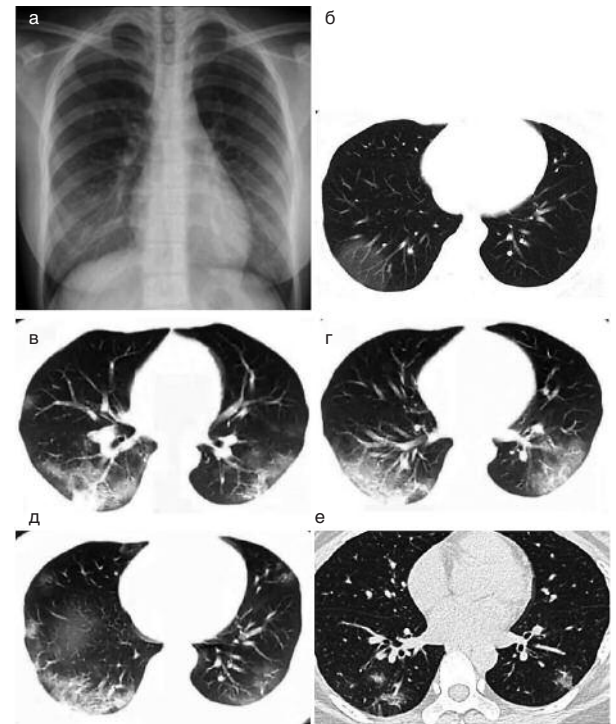
Основные осложнения во время госпитализации включают ОРДС, нарушения ритма сердца и инфекционно-токсический шок (табл. 2). Большинство больных в критическом состоянии относились к старшей возрастной группе и имели больше сопутствующих заболеваний, чем пациенты, не поступившие в отделение интенсивной терапии.

**Рис. 6. Клинический случай 1.** Мужчина 35 лет. Поступил в приемное отделение JIangxi Provincial People's Hospital (Корея) с лихорадкой (3 дня) и кашлем (2 дня). Приехал из г. Ухань 7 дней назад. Значимых сопутствующих заболеваний не имеет. При обследовании: температура тела 38,7°C, в клиническом анализе крови уровень лейкоцитов – 5520/μL, нейтрофилов – 76,2%, лимфоцитов – 16,1%, глюкоза – 7,4 ммоль/л, СРБ – 14,00 мг/л. Обратная транскриптазная ПЦР в реальном времени выявила РНК SARS-CoV-2 в образце мокроты; а–г – аксиальные изображения. Множественные участки уплотнения по типу «матового стекла» в верхних, средних и нижних долях правого легкого и нижней доле левого легкого, расположенные преимущественно перибронхиально и субплеврально; д – коронарная реформация. Множественные очаги уплотнения по типу «матового стекла» в нижней доле правого легкого [23].



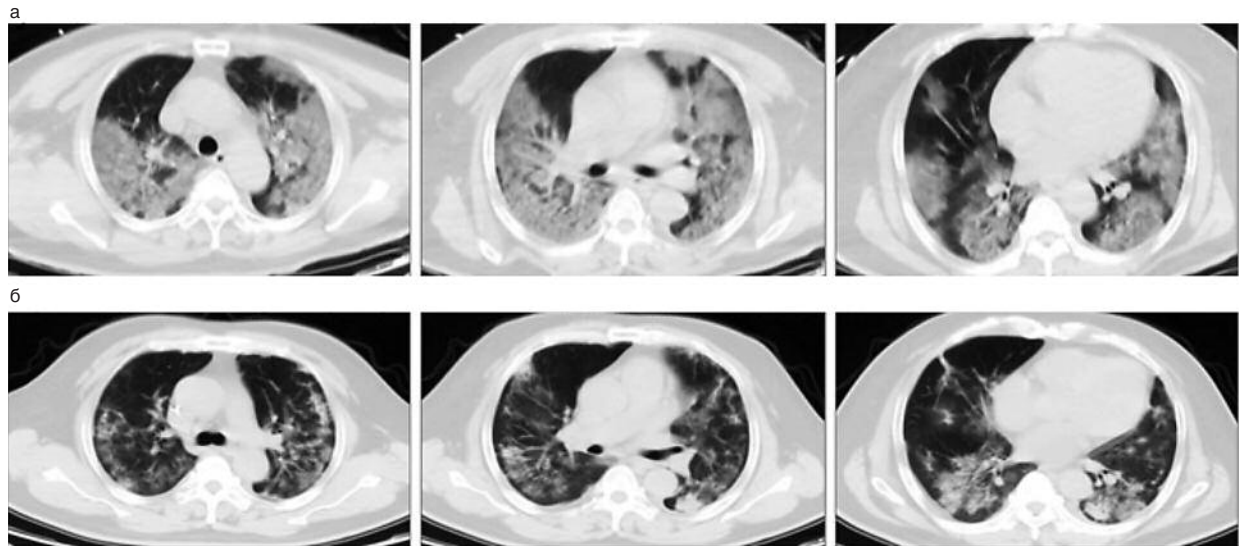
Согласно данным исследований, опубликованных к настоящему времени, наиболее значимыми факторами риска тяжелого, прогрессирующего течения являются возраст заболевшего (60 лет и старше vs менее 60 лет; отношение шансов – ОШ 8,546; 95% доверительный интервал – ДИ 1,628–44,864;  $p=0,011$ ), история курения (да vs нет; ОШ 14,285; 95% ДИ 1,577–25,000;  $p=0,018$ ), температура тела на момент госпитализации ( $\geq 37,3^\circ\text{C}$  vs  $< 37,3^\circ\text{C}$ ; ОШ 8,999; 95%

**Рис. 7. Клинический случай 2.** Мужчина 34 лет: а, б – исходная рентгенограмма (без значимой патологии) грудной клетки и КТ грудной клетки в день госпитализации (через 3 дня после начала лихорадки). На компьютерной томограмме (аксиальное изображение): уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» в субплевральной области правой нижней доли. Левое легкое в норме; в–д – последующая КТ грудной клетки (через 6 дней после начала лихорадки) демонстрирует распространение фокусов «матового стекла» в правой нижней доле, появление участков консолидации. Мультифокальные периферические (преимущественно субплевральные) участки «матового стекла» и нодулярные участки консолидации в левой нижней доле; е – контрольная КТ грудной клетки (на 12-й день от начала симптомов) демонстрирует разрешение изменений легочной ткани, остаточные участки уплотнения (фиброзные тяжи и, возможно, участки организующейся пневмонии). Повторная обратная транскриптазная ПЦР в реальном времени была отрицательной, пациент выписан [24].



ДИ 1,036–78,147;  $p=0,046$ ), наличие дыхательной недостаточности (да vs нет; ОШ 8,772, 95% ДИ 1,942–40,000;  $p=0,016$ ), уровень альбумина в крови ( $< 40$  г/л vs  $\geq 40$  г/л; ОШ 7,353, 95% ДИ 1,098–50,000;  $p=0,003$ ), уровень СРБ

**Рис. 8. Клинический случай 3.** Мужчина 52 лет: а – КТ ОГК выполнена 07.01.2020, на 5-й день после появления симптомов: двустороннее диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла»; б – КТ ОГК выполнена 21.01.2020, на 19-й день после появления симптомов. Пациент находился в ОРИТ с 07.01.2020 по 12.01.2020, где ему проводилась экстракорпоральная мембранная оксигенация: положительная динамика в виде уменьшения участков уплотнения легочной ткани [21].





	n (%)			p
	всего (n=138)	в ОРИТ (n=36)	не в ОРИТ (n=102)	
<i>Осложнения</i>				
Шок	12 (8,7)	11 (30,6)	1 (1,0)	<0,001
Острая сердечная недостаточность	10 (7,2)	8 (22,2)	2 (2,0)	<0,001
Аритмия	23 (16,7)	16 (44,4)	7 (6,9)	<0,001
ОРДС	27 (19,6)	22 (61,1)	5 (4,9)	<0,001
Острая почечная недостаточность	5 (3,6)	3 (8,3)	2 (2,0)	0,11
<i>Терапия</i>				
Противовирусные препараты	124 (89,9)	34 (94,4)	90 (88,2)	0,36
Системные ГКС	62 (44,9)	26 (72,2)	36 (35,3)	<0,001
Гемодиализ	2 (1,45)	2 (5,56)	0	>0,99
Ингаляция кислорода	106 (76,81)	4 (11,11)	102 (100)	<0,001
Неинвазивная вентиляция легких	15 (10,9)	15 (41,7)	0	<0,001
Инвазивная вентиляция легких	17 (12,32)	17 (47,22)	0	<0,001
Экстракорпоральная мембранная оксигенация	4 (2,9)	4 (11,1)	0	0,04

Примечание. p – характеризует различия между группами ОРИТ и не в ОРИТ, различия статистически значимы при p<0,005.

в крови (>8,2 мг/л vs 8,2 мг/л; ОШ 10,530; 95% ДИ 1,224–34,701; p=0,028) [27].

При оценке клинического течения заболевания у 191 госпитализированного пациента с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 [137 – впоследствии выписаны с улучшением, 54 – умерли в госпитале; 91 (48%) пациент имел сопутствующие заболевания, в том числе артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД), ишемическую болезнь сердца], основными предикторами неблагоприятного прогноза стали возраст старше 60 лет (p=0,0043); табл. 3, большее количество баллов по шкале SOFA (p<0,0001) [Sequential Organ Failure Assessment – шкала для оценки органной недостаточности, риска смертности и сепсиса у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)], уровень D-димера более 1 мкг/мл (p=0,0033).

Частота неблагоприятных исходов может зависеть от распространенности у заболевших таких сопутствующих заболеваний, как СД, АГ, сердечно-сосудистые заболевания, хронические легочные заболевания. Согласно недавно проведенному метаанализу, включавшему 8 исследований с участием 46 248 больных COVID-19 [23 871 (51%) – мужчины], частота хронических респираторных заболеваний в этой группе составила 2%, АГ – 17%, хронических сердечно-

сосудистых заболеваний – 5%, СД – 8%. Наличие любого из названных заболеваний ассоциировалось с более высоким риском неблагоприятного исхода у больных COVID-19 с тяжелым течением в сравнении с нетяжелым (рис. 10).

### Диагностика

Согласно существующим на сегодняшний день рекомендациям, включая рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации, выделяют эпидемиологические, клинические и лабораторные критерии диагностики инфекции COVID-19 [30, 31]. Диагноз устанавливается на основании клинического обследования, данных эпидемиологического анамнеза и результатов лабораторных исследований. К клиническим критериям относят: острое начало симптомов, лихорадку выше 38°C, наличие клинических проявлений острого респираторного заболевания (включая кашель, бронхит и пневмонию), необходимость госпитализации. К обязательным составляющим физического обследования относят: оценку видимых слизистых оболочек верхних дыхательных путей, аускультацию и перкуссию легких, пальпацию периферических лимфатических узлов, исследование органов брюшной полости с определением размеров печени и селезенки, термометрию, оценку уровня сознания, измерение частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхательных движений. Лабораторные и инструментальные методы диагностики включают: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, определение уровня СРБ, пульсоксиметрию; пациентам с признаками острой дыхательной недостаточности (SpO<sub>2</sub><90% по данным пульсоксиметрии) рекомендуются выполнение коагулограммы и исследование газов артериальной крови с

Рис. 9. Частота выявления патологических изменений при проведении КТ ОГК больным с подтвержденной инфекцией COVID-19 в зависимости от сроков выполнения исследования [25].

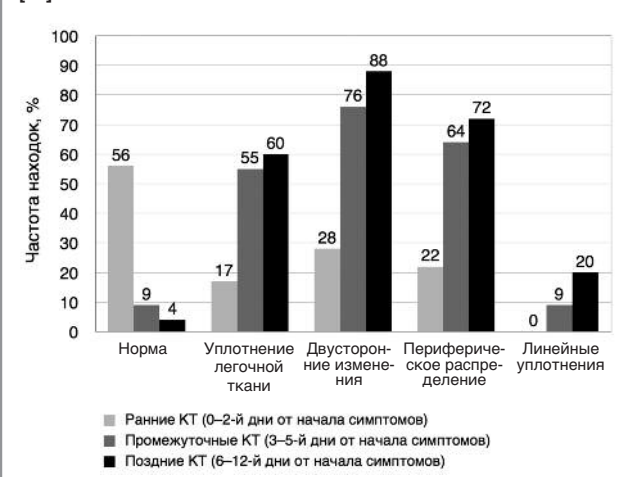
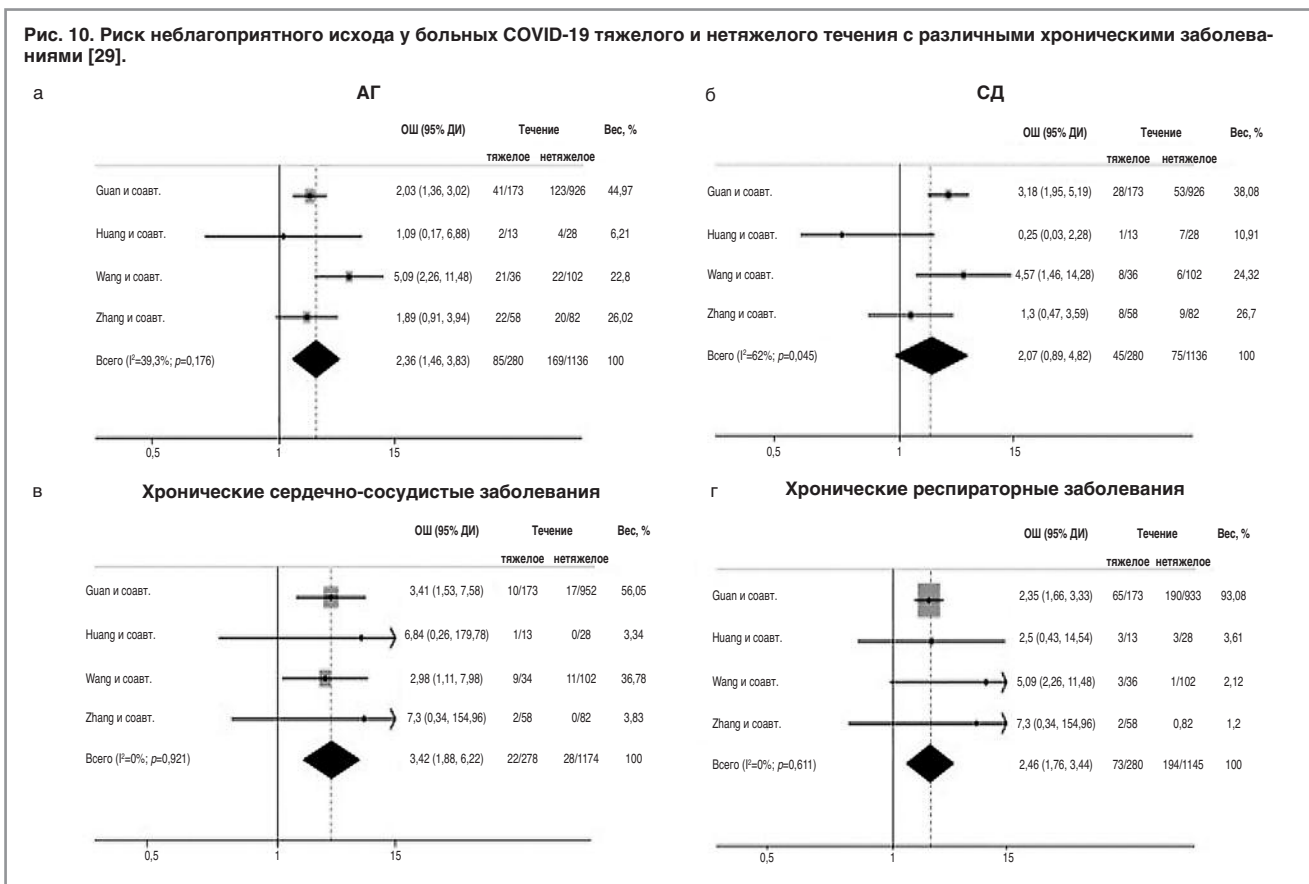


Таблица 3. Летальность при пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, в зависимости от возраста [28]

Возраст, лет	Летальность, %
>80	14,8–21
70–79	8,0
60–69	3,6
50–59	1,3
40–49	0,4
10–39	0,2
0–9	0

**Рис. 10. Риск неблагоприятного исхода у больных COVID-19 тяжелого и нетяжелого течения с различными хроническими заболеваниями [29].**



определением PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH, бикарбонатов, лактата, КТ органов грудной полости, электрокардиографии.

К эпидемиологическим критериям диагностики относят: посещение за последние 14 дней до появления симптомов эпидемиологически неблагополучных по COVID-19 стран и регионов; наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, находящимися под наблюдением в связи с подозрением на COVID-19, которые в последующем заболели; наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, у которых лабораторно подтвержден диагноз инфекции COVID-19. В особую группу риска инфицирования попадают медицинские работники. Подтвержденным считается случай острой респираторной инфекции в сочетании с положительными результатами лабораторных тестов на наличие РНК COVID-19 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Основным биологическим материалом для исследования может быть мазок из носа, носоглотки и/или ротоглотки; дополнительные – промывные воды бронхов (бронхоальвеолярный лаваж); (эндо)трахеальный, назофарингеальный аспират; мокрота; биопсийный или аутопсийный материал легких; цельная кровь или сыворотка; моча.

### Лечение

Пациенту рекомендованы постельный режим, мониторинг жизненно важных показателей [частота сердечных сокращений, насыщение кислородом гемоглобина (SaO<sub>2</sub>), частота дыхания, артериальное давление]. Симптоматическая и патогенетическая терапия включает назначение жаропонижающих средств, таких как парацетамол и ибупрофен, бронхолитических и мукоактивных средств, таких как гвайфенезин, для ведения продуктивного и непродуктивного кашля [21]. Необходима также инфузионная терапия для поддержания водного, электролитного и кислотно-щелочного баланса. Пациенты с тяжелой респираторной инфекцией, ОРДС, гипоксемией, инфекционно-токсическим шоком требуют неотложной кислородотерапии и вентиляционной поддержки для достижения целевых показателей SpO<sub>2</sub> ≥ 90% у взрослых и детей и 92–95% и более у беременных женщин

[32, 33]. Для своевременного выявления признаков тяжелого течения и осложнений (в том числе органной дисфункции) необходим постоянный мониторинг показателей клинического анализа крови, СРБ, прокальцитонина, печеночных ферментов, билирубина, миокардиальных ферментов, креатинина, азота мочевины, объема мочи, факторов свертывания крови, газов артериальной крови [34]. При развитии острой почечной недостаточности требуется заместительная терапия.

В настоящее время не существует эффективного противовирусного лечения или вакцины против SARS-CoV-2. Большинству пациентов назначается антибиотикотерапия с применением препаратов широкого спектра действия. Однако такая терапия может быть эффективна только при наличии признаков бактериальной суперинфекции и сепсиса [35].

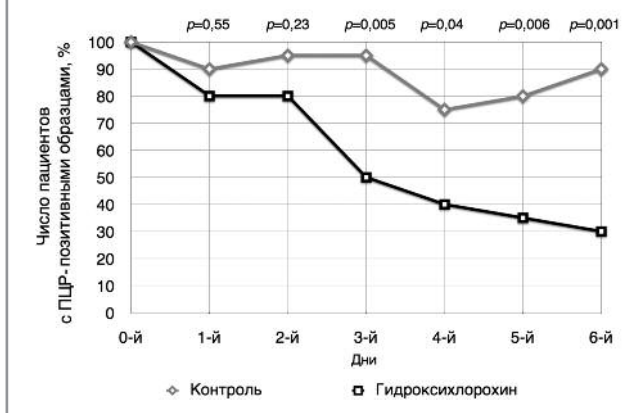
Применение системных глюкокортикостероидов (ГКС) при тяжелых формах инфекции, включая ОРДС, вызывает споры, поскольку способно пролонгировать репликацию вируса в организме человека [36]. Метилпреднизолон может применяться у пациентов с быстрым прогрессированием заболевания, септическим шоком.

Попытки назначения противогриппозных препаратов (осельтамивира) не приводили к успеху [21].

Ретроспективные когортные исследования, отчеты об отдельных случаях и сериях случаев атипичных пневмоний, вызванных SARS-CoV и MERS-CoV, свидетельствуют о низкой доказательной базе терапии комбинированным препаратом лопинавир/ритонавир, применяемым для лечения ВИЧ-инфекции и являющимся ингибитором протеазы вируса. Данные включают возможное влияние препарата на смертность, снижение необходимости в назначении системных ГКС, но только при раннем назначении [37–40]. Данные об эффективности комбинации лопинавир/ритонавир у больных COVID-19 к настоящему времени отсутствуют.

Ранее в исследованиях показана противовирусная эффективность хлорохина (препарата для лечения малярии) *in vitro*. Французские исследователи в небольшом исследовании с участием 36 пациентов с COVID-19 показали значи-

Рис. 11. Число больных COVID-19 с ПЦР-положительными образцами (мазок из носоглотки) при лечении гидроксихлорохином в сравнении с контрольной группой к 6-му дню терапии [41].



мые различия в снижении вирусной нагрузки при назначении гидроксихлорохина (600 мг/сут, 10 дней) в сравнении с контрольной группой к 6-му дню терапии. Еще более выраженный эффект достигался при назначении комбинации гидроксихлорохина и азитромицина. Диагноз COVID-19 и последующая оценка вирусной нагрузки проводились на основании выявления репликации вирусной РНК в мазках из носоглотки методом ПЦР (рис. 11, 12). Учитывая малое число участников исследования, преждевременно делать однозначные выводы об эффективности терапии гидроксихлорохином. Кроме того, предстоит изучать механизм противовирусного действия этого препарата. Возможно, хлорохин препятствует гликозилированию рецепторов для SARS-CoV-2 (как это показано ранее для SARS-CoV), а также обладает иммуномодулирующей активностью, которая может усиливать противовирусную активность *in vivo* [42].

Российские эксперты обращают внимание, что имеющиеся на сегодня сведения о результатах лечения с применением таких препаратов, как лопинавир + ритонавир, хлорохин, гидроксихлорохин, препараты интерферонов, или находящихся на стадии клинических исследований препаратов умифеновир, ремдесивир и фавипиравир не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности/неэффективности. В связи с этим их применение допустимо по решению врачебной комиссии в установленном порядке, в случае если потенциальная польза для пациента превысит риск их применения [30].

## Профилактика

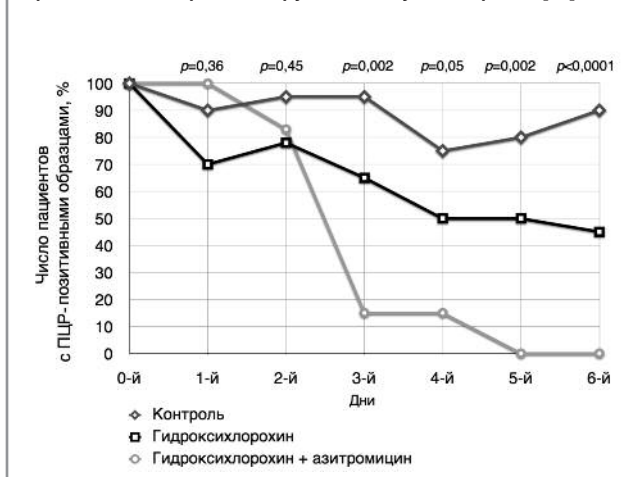
В настоящее время основной подход к ведению инфекции заключается в контроле источника инфекции; использовании мер индивидуальной защиты для снижения риска передачи инфекции; ранней диагностике, изоляции и лечении больных.

Четырнадцатидневному карантину и медицинскому наблюдению должны подвергаться все лица без симптомов респираторной инфекции в случае: возвращения из эпидемиологически неблагоприятных стран и регионов; тесного контакта с лицами, больными или подозрительными в отношении COVID-19. При появлении симптомов острой респираторной инфекции, особенно таких, как лихорадка, кашель, затруднение дыхания, диарея, необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью [43, 44].

При посещении эпидемиологически неблагоприятных стран и регионов необходимо принимать меры предосторожности, в том числе избегать тесных контактов с лицами с симптомами острой респираторной инфекции, часто мыть руки, особенно после контакта с больными или их окружением.

Особому риску инфицирования подвергаются медицинские работники. Медицинский персонал, оказывающий помощь пациентам с доказанной инфекцией или при подозре-

Рис. 12. Число больных COVID-19 с ПЦР-положительными образцами (мазок из носоглотки) при лечении гидроксихлорохином, гидроксихлорохином в комбинации с азитромицином в сравнении с контрольной группой к 6-му дню терапии [41].



нии на COVID-19, должен быть обеспечен средствами индивидуальной защиты: шапочки, противочумные (хирургические) халаты, респираторы. Нельзя прикасаться к глазам, носу, рту руками, в том числе в перчатках. Должна проводиться гигиеническая обработка рук с применением кожных спиртовых антисептиков до контакта с пациентом, перед проведением любой процедуры, после контакта с биоматериалами пациента и предметами в его окружении. При попадании биологического материала, содержащего возбудитель SARS-CoV-2, на слизистые оболочки или кожные покровы: руки обрабатывают спиртосодержащим кожным антисептиком или спиртом, если лицо не защищено, то его протирают тампоном, смоченным 70% этиловым спиртом; слизистые оболочки рта и горла прополаскивают 70% этиловым спиртом, в глаза и нос закапывают 2% раствор борной кислоты [45].

## Заключение

Спустя несколько месяцев с момента первого сообщения новая коронавирусная инфекция COVID-19 достигла масштабов глобальной чрезвычайной ситуации в области здравоохранения. Во всем мире число лабораторно подтвержденных случаев продолжает расти и в настоящее время превышает 597 335. Известно также о более чем 27 365 летальных исходов. Становится понятным, что с помощью только изоляции невозможно предотвратить распространение COVID-19, и глобальное воздействие этой вирусной инфекции вызывает все большую озабоченность медицинского сообщества. Необходимо дальнейшие исследования для изучения механизма передачи вируса от человека человеку и от животного человеку, чтобы облегчить разработку вакцины, специфичной для вируса. Пандемический потенциал COVID-19 требует постоянного мониторинга для своевременного выявления и предсказания возможной адаптации и эволюции вируса, изменения вирулентности и патогенности. Эти факторы в конечном счете будут влиять на показатели смертности и прогноз. Необходимы также исследования для выявления эффективных препаратов для лечения COVID-19.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

- Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle [published January 16, 2020]. *J Med Virol* 2020. DOI: 10.1002/jmv.25678

2. Wuhan Municipal Health Commission. Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City. Published December 31, 2019. Accessed January 31, 2020. <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>
3. Zhu N, Zhang D, Wang W et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [published January 24, 2020]. *N Engl J Med* 2020; 382: 727–33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
4. World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV): situation report – 39. Accessed February 28, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200228-sitrep-39-covid-19.pdf>
5. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [published January 29, 2020]. *Lancet* 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
6. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020 Mar 17. DOI: 10.1056/NEJMc2004973
7. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020.
8. Zhang H, Kang Z, Gong H et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *bioRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.01.30.927806>
9. Cheng-wei Lu, Xiu-fen Liu, Zhi-fang Jia. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet* 2020; 395 (10224): e39. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30313-5
10. Mahase E. China coronavirus: what do we know so far? *BMJ* 2020; 368: m308.
11. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet* 2020; 395. Issue 10225: 689–97.
12. Lu R, Zhao X, Li J et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
13. Sahrabi C et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surgery* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.02.034>
14. Kannan S et al. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) - recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24 (4): 2006–11. DOI: 10.26355/eurrev\_202002\_20378
15. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). Last Update: March 20, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
16. WHO. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19). Geneva: WHO; 2020. [Accessed on 1 March 2020.] <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-nal-report.pdf>
17. Korea Centers for Disease Control & Prevention (KCDC). The updates of COVID-19 in Republic of Korea as of 26 February, 2020. Osong, Republic of Korea: KCDC; 2020. [Accessed on 1 March 2020.] [https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030&act=view&list\\_no=366352](https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030&act=view&list_no=366352)
18. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020.
19. Qingmei H, Qingqing L, Shenhe J, Liangshun Y. Recent insights into 2019-nCoV: a brief but comprehensive review. *J Infect* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.010>
20. *Commun Dis Intell* 2020; 44. <https://doi.org/10.33321/cdi.2020.44.14>
21. Dawei Wang et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus – Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
22. Ai T, Yang Z, Hou H et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020; 200642. DOI: 10.1148/radiol.20200642
23. Lin X et al. Novel Coronavirus Pneumonia Outbreak in 2019: Computed Tomographic Findings in Two Cases. *Korean J Radiol* 2020; 21 (3): 365–8. DOI: 10.3348/kjr.2020.0078. Epub 2020 Feb 11.
24. Wei J et al. 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia: Serial Computed Tomography Findings. *Korean J Radiol* 2020. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0112>
25. Bernheim A, Mei X, Huang M et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology* 2020; p. 200463. doi: 10.1148/radiol.20200463
26. Rodrigues JCL et al. An update on COVID-19 for the radiologist - A British society of Thoracic Imaging statement, *Clinical Radiology*. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.03.003>
27. Wei Liu et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chinese Med J* 2020. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000775
28. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19). China, 2020. *China CDC Weekly*. Accessed February 20, 2020. <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>
29. Yang J et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
30. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV). Временные методические рекомендации. Версия 4 (27.03.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV). Временные методические рекомендации. Версия 4 (27.03.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации.]
31. Centers for Disease Control and Prevention 2019 Novel Coronavirus (2020) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/transmission.html>. World Health Organization Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 46 (2020).
32. World Health Organization Pocket Book of Hospital Care for Children: Guidelines for the Management of Common Childhood Illnesses (2013).
33. World Health Organization WHO Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza (2014).
34. Jin et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Med Res* 2020; 7: 4. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>
35. Kui L, Fang Y-Y, Deng Y et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744
36. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. 28 January 2020. WHO/nCoV/Clinical/2020.3
37. Chan KS, Lai ST, Chu CM et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicenter retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J* 2003; 9 (6): 399–406.
38. Chu CM, Cheng VC, Hung IF et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004; 59 (3): 252–6.
39. Lai ST. Treatment of severe acute respiratory syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24 (9): 583–91.
40. Brigitte M, Arti B, Stephan A et al. MERSCOV disease associated ARDS – a case report. *Crit Care Med* 2015; 43 (12): 308.
41. Gautret P, Lagier J-C, Parola P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020>
42. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S et al. Virol. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology J* 2005.
43. World Health Organization. Home care for patients with suspected novel coronavirus (nCoV) infection presenting with mild symptoms and management of contacts. 2020. [https://www.who.int/publications-detail/home-care-forpatients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mildsymptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications-detail/home-care-forpatients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mildsymptoms-and-management-of-contacts). Accessed 24 Jan 2020.
44. Wang Y, Lin LK. An advice guideline recommended by central south hospital for the suspected patients of novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia and their close contacts as at home quarantine (2020). <https://mp.weixin.qq.com/s/xFO10WAFB9OUmM7VN92R2w>
45. Приложение к письму Роспотребнадзора от 25.01.2020 №02/877-2020-27. Предварительные рекомендации по предупреждению распространения новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV) в медицинских организациях. [Prilozhenie k pis'mu Rospotrebнадзора ot 25.01.2020 №02/877-2020-27. Predvaritel'nye rekomendatsii po preduprezhdeniiu rasprostraneniya novoi koronavirusnoi infektsii (2019-nCoV) v meditsinskikh organizatsiakh (in Russian).]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Белоцерковская Юлия Геннадьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: [belo-yuliya@yandex.ru](mailto:belo-yuliya@yandex.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1224-1904>

**Романовских Анна Геннадьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

**Смирнов Игорь Павлович** – ассистент каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

**Yuliya G. Belotserkovskaia** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: [belo-yuliya@yandex.ru](mailto:belo-yuliya@yandex.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1224-1904>

**Anna G. Romanovskikh** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

**Igor P. Smirnov** – Assistant, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.04.2020



**ОЖХ**

**СЪЕЗД  
ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГОВ  
РОССИИ** с международным участием

г. Москва



**7-9 октября 2020 г.**

[www.лорконгресс.рф](http://www.лорконгресс.рф)  
[www.ent-congress.ru](http://www.ent-congress.ru)

**ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ**

# Американские (ATS/IDSA, 2019) и российские (РРО/МАКМАХ, 2019) рекомендации по ведению внебольничной пневмонии у взрослых. Два взгляда на актуальную проблему

А.И. Синопальников

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

✉ [aisyn@list.ru](mailto:aisyn@list.ru)

## Аннотация

В статье представлен сравнительный анализ основных положений рекомендаций Американского торакального общества/Американского общества инфекционных болезней (ATS/IDSA), 2019 г., и проекта рекомендаций Российского респираторного общества/Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (РРО/МАКМАХ), 2018 г., касающихся диагностики и антимикробной терапии внебольничной пневмонии у взрослых.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония у взрослых, клинические рекомендации.

**Для цитирования:** Синопальников А.И. Американские (ATS/IDSA, 2019) и российские (РРО/МАКМАХ, 2019) рекомендации по ведению внебольничной пневмонии у взрослых. Два взгляда на актуальную проблему. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 22–27. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200084

Review

## United States (ATS/IDSA, 2019) and Russian (RRS/IACMAC, 2019) guidelines on community-acquired pneumonia management in adults. Two points of view on a pressing issue

Aleksander I. Sinopalnikov

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

✉ [aisyn@list.ru](mailto:aisyn@list.ru)

## Abstract

The article presents a comparative analysis of basic provisions of the 2019 American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA) guideline and the 2018 Russian Respiratory Society/Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (RRS/IACMAC) draft guideline which consider diagnosis and antimicrobial therapy for community-acquired pneumonia in adults.

**Key words:** community-acquired pneumonia in adults, clinical recommendations.

**For citation:** Sinopalnikov A.I. United States (ATS/IDSA, 2019) and Russian (RRS/IACMAC, 2019) guidelines on community-acquired pneumonia management in adults. Two points of view on a pressing issue. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 22–27. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200084

## Введение

Клинические рекомендации не новы. Однако заинтересованность врачебного сообщества в их разработке оказалась явлением главным образом последних десятилетий. При этом признаются различные «движущие силы» этого интереса в клинической практике. Одна из них заключается в том, что пассивное распространение научных достижений среди врачей и включение этих достижений в их повседневную практику часто оказываются безуспешными. Это становится еще более проблематичным из-за огромного объема и сложности информации, которая предоставляется врачам (и их пациентам) на постоянной основе. Даже предполагая, что врачи успели ознакомиться с новейшей литературой, очевидно, что не все они будут обладать навыками критической ее оценки [1].

История создания рекомендаций, посвященных ведению взрослых больных внебольничной пневмонией (ВП), насчитывает более 25 лет. У истоков создания первого подобного документа стоял итоговый доклад Североамериканской конференции, посвященной эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) ВП [2], основные положения которого будут «резонировать» практически во всех в последующем создаваемых национальных и международных документах. Но фактически первыми клиническими рекомендациями, освещавшими вопросы диагностики, оценки степени тяжести и выбора эмпирической АБТ ВП у взрослых, явился систематизированный документ, разработанный экспертами Американского торакального общества (American Thoracic So-

ciety – ATS) в 1993 г. [3]. Его широкая популяризация в дальнейшем явилась мощным импульсом для создания подобных рекомендаций профессиональными сообществами врачей практически во всех странах, в том числе и в Российской Федерации, где их авторами стали эксперты Российского респираторного общества (РРО) и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) [4–6].

В последующем первоначальные версии рекомендаций регулярно пересматривались и обновлялись, что объяснялось появлением и распространением лекарственно-устойчивых штаммов актуальных респираторных возбудителей, развитием и внедрением в повседневную клиническую практику инновационных микробиологических и иммунологических методов диагностики, переосмыслением оценки прогноза/степени тяжести ВП, знакомством с новыми антибиотиками или новыми лекарственными формами уже известных антибиотиков.

Но, вероятно, ни одни рекомендации не ожидалось с таким нетерпением, как новый согласительный документ ATS/Американского общества инфекционных заболеваний (Infectious Diseases Society of America – IDSA) [7], увидевший свет в конце сентября 2019 г. В этой связи представляется чрезвычайно интересным сравнение ответов на ключевые вопросы о ведении взрослых больных ВП, содержащихся на страницах проекта рекомендаций РРО/МАКМАХ [8], вышедшего за 1 год до этого, с мнением американских коллег.

## Вопросы и ответы

### Вопрос №1. Следует ли проводить бактериоскопию<sup>1</sup> и культуральное исследование респираторных образцов при установлении диагноза ВП у амбулаторных больных?

Позиция экспертов ATS/IDSA: «У амбулаторных больных проведение подобных исследований нецелесообразно, поскольку в данной клинической ситуации они характеризуются крайне низкой результативностью и не сопровождаются лучшими исходами» [7].

Позиция экспертов PPO/МАКМАХ: «В данной группе больных исследования, направленные на верификацию этиологического диагноза при ВП, недостаточно информативны, ... не оказывают существенного влияния на тактику лечения и прогноз» [8].

### Вопрос №2. Следует ли проводить бактериоскопию<sup>1</sup> и культуральное исследование респираторных образцов при установлении диагноза ВП у госпитализированных больных?

Позиция экспертов ATS/IDSA: «Проведение бактериоскопии и культурального исследования респираторных образцов рекомендуется у следующих групп госпитализированных больных ВП:

- больные тяжелой ВП (особенно интубированные пациенты!);
- если больные получают эмпирическую АБТ, активную в отношении устойчивого к метициллину *Staphylococcus aureus* (MRSA) и *Pseudomonas aeruginosa*;
- если ранее больные были инфицированы MRSA или *P. aeruginosa*;
- если за последние 90 дней больные находились на стационарном лечении или получали парентеральную АБТ (по любому поводу)» [7].

При этом подчеркивается, что у больных пневмококковой пневмонией, осложненной вторичной бактериемией, бактериоскопия и культуральное исследование качественных образцов мокроты оказываются результативными в 86% случаев [9].

Позиция экспертов PPO/МАКМАХ: «Всем госпитализированным больным ВП рекомендуются бактериоскопия и культуральное исследование респираторного образца – мокроты или трахеального аспирата у интубированных пациентов» [8]. Одновременно указывается, что интерпретация результатов культурального исследования мокроты и должна проводиться с учетом результатов бактериоскопии и клинических данных, так как данные образцы могут быть контаминированы микрофлорой полости рта и верхних дыхательных путей [10].

### Вопрос №3. Следует ли проводить исследование гемокультуры при установлении диагноза ВП?

Позиция экспертов ATS/IDSA: «У большинства больных нетяжелой ВП исследование гемокультуры нецелесообразно, поскольку характеризуется низкой результативностью, как правило, не приводит к модификации эмпирической АБТ, нередко демонстрирует ложноположительные результаты, что, в свою очередь, обуславливает большую продолжительность лечения». Напротив, исследование гемокультуры настоятельно «... рекомендуется у следующих групп больных:

- больные тяжелой ВП (особенно интубированные пациенты!);
- если больные получают эмпирическую АБТ, активную в отношении MRSA и *P. aeruginosa*;
- если ранее больные были инфицированы MRSA или *P. aeruginosa*» [7].

Позиция экспертов PPO/МАКМАХ: «Всем пациентам с тяжелой ВП рекомендуется культуральное исследование

двух последовательно взятых образцов венозной крови» [8]. Бактериemia встречается при инфицировании разными возбудителями (*Enterobacteriales*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*), но наиболее характерна для ВП пневмококковой этиологии [11, 12].

### Вопрос №4. Следует ли проводить исследование по определению антигенов *Legionella pneumophila* и *Streptococcus pneumoniae* в моче при установлении диагноза ВП?

Позиция экспертов ATS/IDSA: «Не рекомендуется проводить исследование по определению легионеллезной и пневмококковой антигенурии за исключением эпидемиологических указаний на вспышку легионеллезной инфекции или недавних путешествий, а также случаев тяжелой ВП» [7]. Целесообразность последнего положения аргументируется результатами исследований, доказывающими, что применение данных тестов у больных тяжелой ВП сопровождается снижением летальности, а большинство случаев легионеллезной инфекции оказываются спорадическими [13, 14].

Позиция экспертов PPO/МАКМАХ: «Всем пациентам с тяжелой ВП рекомендуются экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии» [8]. При этом подчеркивается, что экспресс-тесты остаются положительными в течение нескольких недель после перенесенного эпизода ВП, поэтому они имеют диагностическую ценность только при наличии клинических признаков заболевания [15]. Важным также признается то обстоятельство, что экспресс-тест на пневмококковую антигенурию может оказаться ложноположительным при носительстве *S. pneumoniae* у пациентов с ХОБЛ [16].

### Вопрос №5. Следует ли при решении вопроса о начале АБТ опираться только на клинические данные или дополнять последние определением концентрации прокальцитонина в сыворотке крови?

Позиция экспертов ATS/IDSA: «При решении вопроса о начале АБТ следует опираться на клинические и рентгенологические данные независимо от актуальной концентрации прокальцитонина» [7]. Данное положение подкрепляется свидетельствами крайне варибельной чувствительности теста по определению концентрации прокальцитонина с целью идентификации бактериальной инфекции (38–91%) [17].

Позиция экспертов PPO/МАКМАХ: «Количественное исследование прокальцитонина не продемонстрировало значимых преимуществ при ВП по сравнению с С-реактивным белком [17], характеризуется высокой стоимостью и ограниченной доступностью в РФ» [8]. В этой связи в российских рекомендациях указывается на целесообразность исследования в сыворотке крови всем госпитализированным больным ВП. А наиболее ценным с практической точки зрения является исследование уровня С-реактивного белка у лиц с неопределенным диагнозом ВП:

- а) при концентрации более 100 мг/л его специфичность в подтверждении диагноза превышает 90%;
- б) при концентрации менее 20 мг/л диагноз ВП является маловероятным [18, 19].

### Вопрос №6. Следует ли при решении вопроса о целесообразности лечения в амбулаторных условиях или госпитализации больного ВП полагаться только на клинические данные или дополнять их шкалами оценки прогноза?

Позиция экспертов ATS/IDSA: «При решении вопроса о госпитализации целесообразно наряду с клинической оценкой больного использовать и шкалы оценки прогноза ВП.

<sup>1</sup>Окрашенные по Граму мазки мокроты/бронхиальный секрет.

Критерии	Характеристика
Нарушения сознания	Специфическая характеристика отсутствует
Азот мочевины в крови	≥20 мг/дл
Тахипноэ	Частота дыхания ≥30/мин
Мультилобарная инфильтрация	Специфическая характеристика отсутствует
Гипоксемия	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <250 мм рт. ст.
Тромбоцитопения	<100 000/мм <sup>3</sup>
Артериальная гипотензия	Систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст. (потребность во введении растворов)
Лейкопения	<4000/мм <sup>3</sup>

\*Наличие 3 и более «малых» критериев трактуется как указание на тяжелую ВП и рассматривается как показание для помещения больного в ОИТ. PaO<sub>2</sub> – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (в мм рт. ст.); FiO<sub>2</sub> – фракция кислорода во вдыхаемом воздухе (в норма – 0,21).

При этом следует учитывать дополнительные факторы, основывающие стационарное лечение (затруднения при пероральном приеме лекарственных препаратов, алкоголизм, наркомания, когнитивные расстройства, серьезные сопутствующие заболевания и др.) [7]. При этом, по их мнению, шкала PORT (Pneumonia Patient Outcomes Research Team)/индекс PSI (Pneumonia Severity Index) [20] имеет определенные преимущества перед шкалой CURB-65 (Confusion, Blood urea, Respiratory rate, Blood pressure, Age ≥65) [21], обладая, в частности, большей дискриминационной силой в предсказании неблагоприятного исхода ВП [22].

**Позиция экспертов PPO/МАКМАХ:** «Всем амбулаторным пациентам с ВП для оценки прогноза рекомендуется использовать шкалу CURB-65/CRB-65; у госпитализированных больных ВП для оценки прогноза рекомендуется использовать шкалу CURB-65/CRB-65 или индекс тяжести пневмонии PSI/шкалу PORT» [8].

**Вопрос №7. Следует ли при решении вопроса о целесообразности лечения больного ВП в палатном отделении или в отделении интенсивной терапии (ОИТ) полагаться на клинические данные или наряду с ними использовать и шкалы оценки прогноза?**

**Позиция экспертов ATS/IDSA:** «Больной ВП, нуждающийся в вазопрессорной или респираторной поддержке/механической вентиляции (так называемые большие критерии), должен быть непосредственно направлен в ОИТ. Если же необходимость в подобных вмешательствах отсутствует, то следует проанализировать наличие так называемых малых критериев IDSA/ATS, 2007» (табл. 1) [7].

При наличии соответствующих показаний, что предполагает тщательную оценку прогноза заболеваний в приемном отделении стационара, целесообразно направить больного непосредственно в ОИТ, что коррелирует с лучшей выживаемостью по сравнению с помещением пациента в палатное отделение и последующим переводом в ОИТ [24, 25].

**Позиция экспертов PPO/МАКМАХ:** «Всем госпитализированным больным ВП для оценки тяжести и определения показаний к госпитализации в ОИТ рекомендуется использовать "большие" и "малые" критерии IDSA/ATS, 2007, или шкалу SMART-COP [26]».

**Вопрос №8. Какую эмпирическую АБТ следует рекомендовать больному ВП в амбулаторных условиях?**

**Позиция экспертов ATS/IDSA** описана в табл. 2.

**Позиция экспертов PPO/МАКМАХ:** см. вшивку [8].

Клинические сценарии	Режимы терапии
Отсутствие коморбидности или ФП MRSA- или <i>P. aeruginosa</i> -инфекции*	<ul style="list-style-type: none"> <li>Амоксициллин или доксициклин или</li> <li>макролид (если локальная резистентность <i>S. pneumoniae</i> &lt;25%)</li> </ul>
Наличие коморбидности**	<ul style="list-style-type: none"> <li>Амоксициллин/клавуланат или цефалоспорины +</li> <li>макролид или доксициклин или</li> <li>«респираторный» фторхинолон (монотерапия)</li> </ul>

\*Ранее имевшее место выделение из респираторных образцов MRSA или *P. aeruginosa*, недавняя госпитализация или парентеральное введение антибиотиков (за последние 90 дней); \*\*хронические сердечно-сосудистые, бронхолегочные заболевания, заболевания печени, почек, сахарный диабет, алкоголизм, злокачественные новообразования, аспления. Амоксициллин, 1,0 г 3 раза в день; доксициклин, 100 мг 2 раза в день; азитромицин, 500 мг в 1-й день, 250 мг в последующие 4 дня; кларитромицин, 500 мг 2 раза в день или кларитромицин с медленным высвобождением, 1000 мг 1 раз в день; амоксициллин/клавуланат, 500/125 мг 3 раза в день или 875/125 мг 2 раза в день или 2000/125 мг 2 раза в день; цефподоксим, 200 мг 2 раза в день; цефуроксим, 500 мг 2 раза в день; левофлоксацин, 750 мг 1 раз в день; моксифлоксацин, 400 мг 1 раз в день; гемифлоксацин, 320 мг 1 раз в день. ФП – факторы риска.

Клинические сценарии	Режимы терапии
Нетяжелая пневмония (палатное отделение)	<ul style="list-style-type: none"> <li>β-Лактам** + макролид*** или</li> <li>«Респираторный» фторхинолон (монотерапия)****</li> </ul>
Тяжелая пневмония (ОИТ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>β-Лактам** + макролид*** или</li> <li>β-Лактам** + «респираторный» фторхинолон****</li> </ul>

\*Ранее имевшее место выделение из респираторных образцов MRSA или *P. aeruginosa*, недавняя госпитализация или парентеральное введение антибиотиков (за последние 90 дней); \*\*ампициллин/сульбактам, 1,5–3,0 г каждые 6 ч; цефотаксим, 1,0–2,0 г каждые 8 ч; цефтриаксон, 1,0–2,0 г каждые 24 ч; цефтазолин, 600 мг каждые 12 ч; \*\*\*азитромицин, 500 мг каждые 24 ч или кларитромицин, 500 мг 2 раза в день; \*\*\*\*левофлоксацин, 750 мг 1 раз в день или моксифлоксацин, 400 мг 1 раз в день.

**Вопрос №9. Какую эмпирическую АБТ следует рекомендовать при лечении больного ВП в условиях стационара?**

**Позиция экспертов ATS/IDSA** описана в табл. 3–7.

**Позиция экспертов PPO/МАКМАХ** отражена на рисунке [8].

**Вопрос №10. Какова оптимальная продолжительность АБТ больных ВП на дому и в стационаре при достижении клинического улучшения?**

**Позиция экспертов ATS/IDSA:** «Больные, у которых в ближайшие 48–72 ч достигнуто клиническое улучшение (клиническая стабильность), должны продолжить лечение в общей сложности в течение 5 дней. В случаях предполагаемой или доказанной MRSA- или *P. aeruginosa*-инфекции лечение следует продолжать в течение 7 дней» [7].

**Позиция экспертов PPO/МАКМАХ:** «Оптимальная продолжительность АБТ больных ВП до настоящего времени не определена и зависит от различных факторов – возраста, сопутствующих заболеваний, наличия осложнений, скорости "ответа" на лечение и пр.

При решении вопроса об отмене АБТ рекомендуется руководствоваться следующими критериями (должны присутствовать все нижеперечисленные):

- стойкое снижение температуры тела <37,2°C в течение не менее 48 ч;
- отсутствие интоксикационного синдрома;
- частота дыхания <20/мин (у пациентов без хронической дыхательной недостаточности);



**Таблица 4. Эмпирическая АБТ больных ВП в условиях стационара в случае ранее выделявшегося из респираторных образцов MRSA согласно рекомендациям ATS/IDSA, 2019 [7]**

Клинические сценарии	Режимы терапии
Нетяжелая пневмония (палатное отделение)	Добавить анти-MRSA-терапию* и провести культуральные исследования респираторных образцов/ПЦР назальных образцов для последующей деэскалации или продолжения терапии
Тяжелая пневмония (ОИТ)	Добавить анти-MRSA-терапию* и провести культуральные исследования респираторных образцов/ПЦР назальных образцов для последующей деэскалации или продолжения терапии

\*Ванкомицин, 15 мг/кг каждые 12 ч или линезолид, 600 мг каждые 12 ч. ПЦР – полимеразная цепная реакция.

**Таблица 5. Эмпирическая АБТ больных ВП в условиях стационара в случае ранее выделявшейся из респираторных образцов *P. aeruginosa* согласно рекомендациям ATS/IDSA, 2019 [7]**

Клинические сценарии	Режимы терапии
Нетяжелая пневмония (палатное отделение)	Добавить антисинегнойную терапию* и провести культуральные исследования респираторных образцов с целью последующей деэскалации или продолжения терапии
Тяжелая пневмония (ОИТ)	Добавить антисинегнойную терапию* и провести культуральные исследования респираторных образцов с целью последующей деэскалации или продолжения терапии

\*Пиперацillin/тазобактам, 4,5 г каждые 6 ч; цефепим, 2,0 г каждые 8 ч; цефтазидим, 2,0 г каждые 8 ч; имипенем, 500 мг каждые 6 ч, меропенем, 1,0 г каждые 8 ч; азтреонам, 2,0 г каждые 8 ч.

**Таблица 6. Эмпирическая АБТ больных ВП в условиях стационара в случае недавней госпитализации и/или недавней парентеральной АБТ и наличия локальных ФР MRSA согласно рекомендациям ATS/IDSA, 2019 [7]**

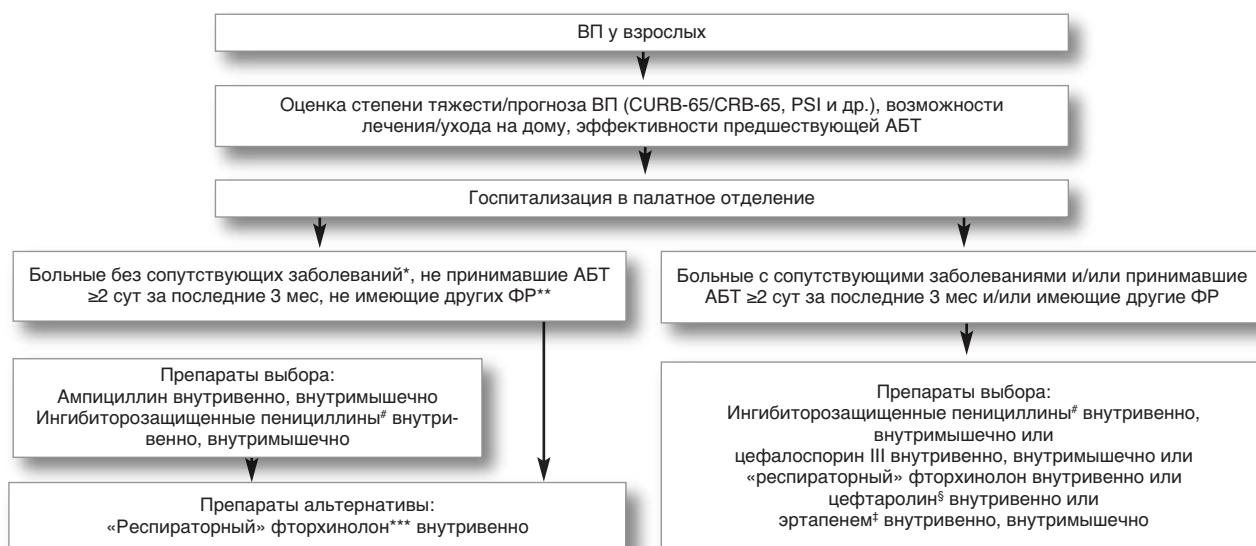
Клинические сценарии	Режимы терапии
Нетяжелая пневмония (палатное отделение)	Воздерживаться от назначения анти-MRSA-терапии* до получения положительных результатов культурального исследования респираторных образцов или ПЦР назальных образцов
Тяжелая пневмония (ОИТ)	Добавить анти-MRSA-терапию* и провести культуральные исследования респираторных образцов/ПЦР назальных образцов для последующей деэскалации или продолжения терапии

\*Ванкомицин, 15 мг/кг каждые 12 ч или линезолид, 600 мг каждые 12 ч.

**Таблица 7. Эмпирическая АБТ больных ВП в условиях стационара в случае недавней госпитализации и/или недавней парентеральной АБТ и наличия локальных ФР *P. aeruginosa* согласно рекомендациям ATS/IDSA, 2019 [7].**

Клинические сценарии	Режимы терапии
Нетяжелая пневмония (палатное отделение)	Начать антисинегнойную терапию* только после получения положительных результатов культурального исследования респираторных образцов
Тяжелая пневмония (ОИТ)	Добавить антисинегнойную терапию* и провести культуральные исследования респираторных образцов с целью последующей деэскалации или продолжения терапии

\*Пиперацillin/тазобактам, 4,5 г каждые 6 ч; цефепим, 2,0 г каждые 8 ч; цефтазидим, 2,0 г каждые 8 ч; имипенем, 500 мг каждые 6 ч, меропенем, 1,0 г каждые 8 ч; азтреонам, 2,0 г каждые 8 ч.

**Алгоритм эмпирической АБТ больных ВП в условиях стационара (палатное отделение) согласно рекомендациям PPO/МАКМАХ, 2018 [8].**

\*Хронический бронхит/хроническая обструктивная болезнь легких; сердечная недостаточность; сахарный диабет; хроническая почечная недостаточность; диффузные заболевания печени; хронический алкоголизм; наркомания; упадок питания; \*\*недавняя госпитализация, пребывание в домах престарелых, лечение ран в домашних условиях и др.; \*\*\*левофлоксацин, моксифлоксацин; #амоксциллин/клавулат, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам; †предпочтителен при высокой распространенности пенициллинорезистентных пневмококков или ФР инфицирования ими; ‡пациенты из учреждений длительного ухода, наличие ФР аспирации, пожилой и старческий возраст больного с множественной сопутствующей патологией.

- отсутствие гнойной мокроты (за исключением пациентов с ее постоянной продукцией);
- количество лейкоцитов крови  $<10 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов  $<80\%$ , юных форм  $<6\%$  [8].

**Вопрос №11. Следует ли больным с достигнутым клиническим улучшением (выздоровлением) проводить контрольное рентгенологическое исследование органов грудной клетки?**

Позиция экспертов ATS/IDSA: «Больным ВП, у которых наблюдается разрешение клинических симптомов в течение ближайших 5–7 дней, целесообразно проведение контрольного рентгенологического исследования» [7].

Объяснение этого неожиданного, на первый взгляд, положения рекомендаций состоит в следующем. Как известно, рентгенологическое выздоровление по времени, как правило, отстает от выздоровления клинического. При этом контрольное исследование нередко рассматривается как важная составляющая онкологического скрининга. Между тем результативность данной диагностической стратегии зачастую оказывается ограниченной. Так, в ходе длительного наблюдения за больными (преимущественно пожилыми курившими/курящими мужчинами), переносившими ВП, в среднем через 297 дней в 9,2% случаев был установлен диагноз рака легкого. Однако только у 27% из них злокачественное новообразование было диагностировано в течение первых 90 дней после выписки из стационара [27]. Отсюда следует очевидный для авторов рекомендаций ATS/IDSA вывод – повторная рентгенография органов грудной клетки, выполняемая, как правило, на 2–4-й неделе от начала заболевания, оказывается малоинформативной в первичной диагностике злокачественного новообразования легких, и потому от ее проведения у пациентов с достигнутым клиническим улучшением/выздоровлением можно отказаться.

В противоположность этому в нашей стране, отмеченной существенно большей популярностью табакокурения (так, в частности, число курящих мужчин в РФ составляет 38% [28]), проблемной для немалого числа регионов экологией, печальным лидерством по заболеваемости туберкулезом (мы входим в число 20 стран мира с наименее благоприятной обстановкой по распространенности туберкулеза, и только в 2018 г. в России было зарегистрировано более 65 тыс. новых случаев заболевания [29]), такой «легкомысленный» подход вряд ли оправдан.

Вот почему позиция экспертов РРО/МАКМАХ в этом вопросе принципиально иная: «Контрольное рентгенологическое исследование органов грудной клетки рекомендуется в большинстве случаев. Длительность обратного развития инфильтративных изменений может различаться в широких пределах, но обычно составляет 3–4 нед. Контрольное рентгенологическое исследование в эти сроки позволяет выявить нормальную картину или остаточные изменения в легких в виде локальных участков уплотнения легочной ткани или деформации легочного рисунка» [8].

## Заключение

Не будет преувеличением считать, что ошибки в АБТ инфекций дыхательных путей, в том числе и ВП, имеют наибольший удельный вес в структуре всех лечебных ошибок в пульмонологической практике. К их числу следует отнести и неправильный выбор препарата, и выбор антибиотика без учета региональных особенностей резистентности актуальных возбудителей, и неадекватный режим дозирования, и необоснованные или нерациональные комбинации антибиотиков, и неверную оценку критериев эффективности и достаточности лечения, и неаргументированную длительность АБТ.

В этой связи привлекательность современных рекомендаций по диагностике и лечению больных ВП как «инстру-

мента» оптимизации медицинской помощи не вызывает сомнений:

- а) в рекомендациях представлена синтетическая информация, накапливавшаяся десятилетиями;
- б) рекомендации, основывающиеся на современном уровне знаний, указывают на имеющиеся диагностические/лечебные дефекты;
- в) регламентируемые рекомендациями лечебные подходы чрезвычайно важны при начальном выборе антибиотика в условиях недостаточной информации о возбудителе;
- г) в рекомендациях заложены рациональные направления обследования больного и представлен унифицированный подход к ведению данной категории пациентов.

При этом последний тезис не должен восприниматься упрощенно, поскольку широкая популяризация рекомендаций вовсе не означает утраты врачом известной автономии; напротив, при выборе того или иного направления лечения сохраняется «диктат» конкретного больного, актуальной клинической ситуации (right drug for the right patient) [30].

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares that there is not conflict of interests.

## Литература/References

1. Johnston BL, Conly JM. Guidelinitis: A new syndrome? Can J Infect Dis 2000; 11: 299–303.
2. Mandell LA, Niederman M, The Canadian Community-Acquired Pneumonia Consensus Conference Group. Antimicrobial treatment of community-acquired pneumonia in adults: A conference report. Can J Infect Dis 1993; 4: 25–8.
3. Niederman MS, Bass JB Jr, Campbell GD et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 1418–26.
4. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Клини. микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006; 8: 54–86. [Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Strachunskii L.S. et al. Vnebol'nicnaia pnevmoniiia u vzroslykh: prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike. Klin. mikrobiologiya i antimikrobnaiia khimioterapiia. 2006; 8: 54–86 (in Russian).]
5. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). Клини. микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010; 12: 186–225. [Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Vnebol'nicnaia pnevmoniiia u vzroslykh. Prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike (posobie dlia vrachei). Klin. mikrobiologiya i antimikrobnaiia khimioterapiia. 2010; 12: 186–225 (in Russian).]
6. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. Пульмонология. 2014; 14: 13–48. [Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike tiazhelei vnebol'nicnoi pnevmonii u vzroslykh. Pul'monologiya. 2014; 14: 13–48 (in Russian).]
7. Metlay JP, Waterer GW, Long AC et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Am J Respir Crit Care Med Vol 2019; 200: e45–e67.
8. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации: 2018 (проект). www.antibiotic.ru [Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. i soavt. Vnebol'nicnaia pnevmoniiia u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii: 2018 (proekt). www.antibiotic.ru (in Russian).]
9. Musher DM, Montoya R, Wanahita A. Diagnostic value of microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. Clin Infect Dis 2004; 39: 165–9.
10. Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний. Методические указания МУК 4.2.3115-13. М., 2013. [Laboratory diagnosis of community-acquired pneumonia. Guidelines MUK 4.2.3115-13. Moscow, 2013 (in Russian).]
11. Захаренков И.А., Рачина С.А., Дехнич Н.Н. и др. Этиология тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: результаты первого российского многоцентрового исследования. Терапевтический архив. 2020; 92 (1): 36–42.

- [Zakharenkov I.A., Rachina S.A., Dekhnich N.N. et al. Etiologiya tiazhelei vnebol'nicnoi pnevmonii u vzroslykh: rezul'taty pervogo rossiiskogo mnogotsentrovogo issledovaniia. Therapeutic Archive. 2020; 92 (1): 36–42 (in Russian).]
12. Torres A, Blasi F, Peetermans WE et al. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 1065–79.
  13. Garrison LE, Kunz JM, Cooley LA et al. Vital Signs: Deficiencies in Environmental Control Identified in Outbreaks of Legionnaires' Disease – North America, 2000–2014. *Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 576–84.
  14. Dooling KL, Toews KA, Hicks LA et al. Active Bacterial Core Surveillance for Legionellosis – United States, 2011–2013. *Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 1190–3.
  15. Harris AM, Beekmann SE, Polgreen PM et al. Rapid urine antigen testing for *Streptococcus pneumoniae* in adults with community-acquired pneumonia: clinical use and barriers. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 79: 454–7.
  16. Рачина С.А., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. Особенности микробиологической диагностики при внебольничной пневмонии у взрослых. *Практ. пульмонология*. 2016; 4: 40–7. [Rachina S.A., Ivanchik N.V., Kozlov R.S. Osobennosti mikrobiologicheskoi diagnostiki pri vnebol'nicnoi pnevmonii u vzroslykh. *Prakt. pul'monologija*. 2016; 4: 40–7 (in Russian).]
  17. Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H et al. Low procalcitonin, community acquired pneumonia, and antibiotic therapy. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 496–7.
  18. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008; 121: 219–25.
  19. Nseir W, Farah R, Mograbi J, Makhoul N. Impact of serum C-reactive protein measurements in the first 2 days on the 30-day mortality in hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *J Crit Care* 2013; 28: 291–5.
  20. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243–50.
  21. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377–82.
  22. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2005; 118: 384–92.
  23. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (Suppl. 2): S27–72.
  24. Brown SM, Jones JP, Aronsky D et al. Relationships among initial hospital triage, disease progression and mortality in community-acquired pneumonia. *Respirology* 2012; 17: 1207–13.
  25. Restrepo MI, Mortensen EM, Rello J et al. Late admission to the ICU in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality. *Chest* 2010; 137: 552–7.
  26. Charles PG, Wolfe R, Whitby M et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 375–84.
  27. Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJ et al. Diagnosis of pulmonary malignancy after hospitalization for pneumonia. *Am J Med* 2010; 123: 66–71.
  28. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2017; 389 (10082): 1885–906.
  29. Основные показатели по туберкулезу в Российской Федерации. М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2019. [Key tuberculosis indicators in the Russian Federation. Moscow: FSBI TsNIIOIZ Minzdrava Rossii, 2019. (in Russian).]
  30. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, Assessment of Severity, Antimicrobial Therapy, and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730–54.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Синапальников Александр Игоревич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, заслуженный врач РФ. E-mail: aisyn@list.ru

Aleksander I. Sinopalnikov – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: aisyn@list.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.04.2020

# Вирусные пневмонии. Радиологические признаки: сложности диагностики

И.М. Королева✉

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

✉mmact01@yandex.ru

**Аннотация**

Воспалительные заболевания легких вирусной этиологии являются нечастыми, но весьма опасными заболеваниями в клинической практике, требующими применения особых диагностических и лечебных мероприятий. Ведущее место вирусные пневмонии занимают в структуре заболеваемости у детей и среди пациентов с иммунодефицитом. Однако в период подъема заболеваемости острыми респираторными заболеваниями и эпидемиями гриппа диагностика вирусных пневмоний приобретает особую актуальность. Респираторные вирусы являются возбудителями поражения легочной ткани в 30% случаев внебольничных пневмоний. Врачи-пульмонологи хорошо распознают клинические проявления бактериальных пневмоний, но возможны печальные ошибки в дифференциальной диагностике с вирусными поражениями легких, так как их клинические и рентгенологические проявления могут быть весьма схожими. Особенности клинического течения заставляют врача-пульмонолога проводить более тщательный сбор анамнеза и глубокий лабораторный анализ, в результате чего выясняется, что процесс имеет абсолютно иные патогенетические и морфологические особенности, а значит, требует иной лечебной тактики. Данная группа заболеваний мало известна практикующим врачам и нередко вызывает затруднения в постановке диагноза и назначении адекватного лечения. Именно поэтому врачам-рентгенологам необходимо владеть приемами дифференциальной диагностики подобных состояний. Целью данной публикации являются освещение особенностей радиологических проявлений вирусных пневмоний и оценка возможностей методов лучевой диагностики в их распознавании на основе собственных наблюдений и данных отечественной и зарубежной литературы.

**Ключевые слова:** вирусная пневмония, острая респираторная вирусная инфекция, грипп, коронавирус, эпидемия, мультиспиральная компьютерная томография, рентгенография, дифференциальная диагностика.

**Для цитирования:** Королева И.М. Вирусные пневмонии. Радиологические признаки: сложности диагностики. Consilium Medicum. 2020 (22); 3: 28–33. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200043

Best Practice

## Viral pneumonia. Radiological signs: diagnostic difficulties

Irina M. Koroleva✉

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

✉mmact01@yandex.ru

**Abstract**

Inflammatory lung diseases of viral etiology are infrequent, but very dangerous diseases in clinical practice, requiring the use of special diagnostic and therapeutic measures. Viral pneumonia occupies a leading place in the structure of morbidity in children and among patients with immunodeficiency. However, during the rise in the incidence of acute respiratory diseases and flu epidemics, the diagnosis of viral pneumonia becomes particularly relevant. Respiratory viruses are pathogens of lung tissue damage in 30% of cases of community-acquired pneumonia. Pulmonologists are good at recognizing the clinical manifestations of bacterial pneumonia, but there may be sad errors in the differential diagnosis of viral lung lesions, since their clinical and radiological manifestations may be very similar. Clinical features cause of the physician-pulmonologist to conduct a more thorough history and deep laboratory analysis, with the result that it appears that the process is totally different pathogenetic and morphological features, and thus requires a different treatment strategy. This group of diseases is little known to practitioners and often causes difficulties in making a diagnosis and prescribing adequate treatment. That is why radiologists need to know the techniques of differential diagnosis of such conditions. The purpose of this publication is to highlight the features of radiological manifestations of viral pneumonia and to evaluate the possibilities of radiation diagnostics methods in their recognition based on their own observations and data from domestic and foreign literature.

**Key words:** viral pneumonia, acute respiratory viral infection, influenza, coronavirus, epidemic, multislice computed tomography, radiography, differential diagnosis.

**For citation:** Koroleva I.M. Viral pneumonia. Radiological signs: diagnostic difficulties. Consilium Medicum. 2020 (22); 3: 28–33. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200043

В последнее время вирусные инфекции все чаще становятся причиной легочных заболеваний во всем мире, особенно в период эпидемий острых респираторных вирусных инфекций и гриппа. В настоящий момент в условиях эпидемии вирусной пневмонии, возбудителем которой является один из вариантов коронавируса, названного COVID-19, диагностика данного заболевания становится актуальным вопросом, требующим особой подготовки, знаний и навыков. Известно, что коронавирус в 2002 г. был причиной вспышки атипичной пневмонии в китайской провинции Гуандун, более известной как SARS (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus, SARS-CoV) и сопровождавшейся высокой летальностью. Возбудителем пневмонии в китайском городе Ухань оказался неизвестный ранее коронавирус, получивший название COVID-19 (т.е. Novel coronavirus 2019 – коронавирус новейшего образца, зафиксированный в 2019 г.). Его геном уже расшифрован и опубликован в международной базе данных Национального центра биотехнологической информации (National Center for Biotechnology Information).

Коронавирусы – это семейство вирусов, которые поражают в основном птиц и млекопитающих, и лишь два из

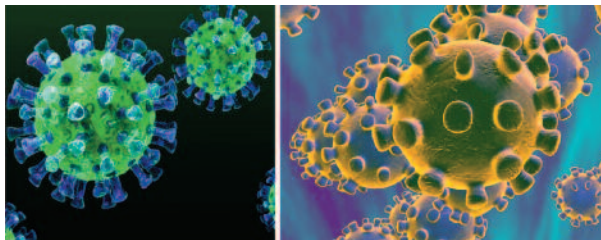
них были известны как опасные для людей. Свое название коронавирус получил благодаря тому, что от его внешней оболочки отходят шиповидные отростки, напоминающие по форме солнечную корону во время затмения (рис. 1).

В Китае появился снимок нового коронавируса, сделанный с помощью электронного микроскопа. Его опубликовало Национальное хранилище патогенных микроорганизмов (рис. 2). Это первый снимок штамма вируса, который смогли выделить сотрудники Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний.

Клинические проявления вирусных инфекций сходны между собой, и трудность дифференциальной диагностики заключается в грамотной оценке всей совокупности клинико-лабораторных и рентгенологических данных.

Так как на сегодняшний момент в специальной литературе пока имеются единичные данные о лабораторной и лучевой диагностике новейшего коронавируса COVID-19 и методах специфической терапии (препараты и вакцина), то имеется необходимость повышения настороженности врачей-пульмонологов и рентгенологов в отношении диагностики респираторных инфекций на основе существующего

Рис. 1. Варианты схематичного изображения коронавируса.



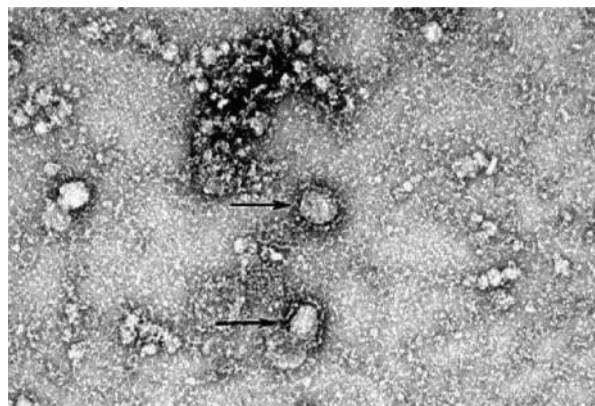
опыта визуализации пневмоний другой вирусной этиологии. Сочетание новейших серологических и молекулярных методов с данными мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) дает возможность значительно повысить точность диагностики острых респираторных заболеваний легких у пациентов разных возрастных групп, особенно на фоне хронических процессов, сердечно-сосудистых заболеваний и снижения иммунитета [1].

КТ-семиотика вирусной инфекции легких сходна при различных вирусных патогенах, так как отражает общий патоморфологический процесс, обусловленный внедрением вируса в респираторные отделы дыхательных путей, проникновением в клетки бронхиального и альвеолярного эпителия, активацией процессов инфильтрации и пролиферации, а также отеком межальвеолярных перегородок и появлением экссудата в альвеолах. Пневматизация легочной ткани может быть снижена в виде «матового стекла» диффузно либо уплотнена неравномерно по типу «мозаичной перфузии», что может вызывать диагностические трудности при дифференциации с хроническими бронхолегочными заболеваниями и другими неинфекционными состояниями, характеризующимся появлением симптома «матового стекла»: интерстициальный отек легких, легочное кровотоечение (при котором происходит утолщение интерстиция и частичное заполнение воздушного пространства кровью), гиперчувствительный пневмонит, респираторный бронхолит, криптогенная организирующая пневмония и др.

При вирусном поражении легких могут быть выявлены мелкие центрилобулярные очаги и участки консолидации легочной ткани. Существует корреляция между размером очагов в легочной паренхиме и их происхождением: чем меньше размеры очагов, тем более вероятно вирусное происхождение процесса. Локализация процесса на уровне центрилобулярных бронхиол приводит к воспалению, инфильтрации или фиброзу окружающего интерстиция и альвеол, что на компьютерных томограммах проявляется в виде уплотнения по типу «матового стекла». Утолщение межальвеолярных перегородок может наблюдаться при наличии интерстициальной жидкости, клеточной инфильтрации или фиброза и может проявляться симптомом патологической исчерченности или «булыжной мостовой» – crazy paving sign. Этот симптом, описанный как типичный для альвеолярного протеиноза, в контексте вирусных заболеваний может стать проявлением острого респираторного дистресс-синдрома [2–4].

Основной задачей пульмонологов являются не только своевременное установление факта болезни бронхолегочной системы, но и распознавание причин воспалительных изменений легочной ткани. Для бактериальных поражений легких и вирусных пневмоний характерны одни и те же клинические симптомы, что и вызывает затруднения в их дифференциальной диагностике на начальных этапах. В настоящей работе представлены собственные наблюдения и данные медицинских источников о клинико-рентгенологических проявлениях вирусных пневмоний, вызванных разными видами вирусов (вирусы гриппа А и В, аденовирус, сочетание с герпетической инфекцией и цитомегаловиру-

Рис. 2. Фото нового коронавируса COVID-19, сделанное с помощью электронного микроскопа.



сом – ЦМВ), в том числе новейшим коронавирусом – COVID-19:

- вирусные пневмонии (вирусы гриппа А и В; аденовирус, сочетание с герпетической инфекцией, ЦМВ);
- аденовирусная пневмония;
- цитомегаловирусная пневмония (ЦМВП).

Диагностика воспалительных процессов в легких предполагает, что первично поступивший больной с неизвестной инфекцией должен быть обследован по существующему стандарту, который предполагает в том числе выявление возбудителя. Это целый комплекс анамнестических, лабораторных и рентгенологических данных. Показатели общего анализа крови не носят специфического характера, микробиологическое исследование (выделение чистой культуры на специальных средах) является длительным процессом (от 14 сут и более), поэтому особое внимание уделяется непрямому методам выделения возбудителя, а именно выявлению антител к специфическим иммуноглобулинам (Ig).

Методы прямого и непрямого выявления возбудителя:

- микробиологическое исследование – выделение чистой культуры возбудителя (рост возбудителя от 14 сут и более на специальных средах);
- цитологическое исследование мазков;
- молекулярно-биологические методы;
- серологическое исследование – определение специфических антител (реакция связывания комплемента, иммуноферментный анализ – ИФА) – обнаружение специфических IgM, IgA, IgG-антител;
- иммунологическое исследование – выявление антигенов возбудителя в мазках с помощью специфических антител (реакция прямой иммунофлюоресценции).

Вирусная пневмония – это острое воспаление респираторных отделов легких, вызываемое вирусными возбудителями, протекающее с синдромом интоксикации и дыхательных расстройств. Согласно данным отечественной и зарубежной статистики, на долю вирусных пневмоний в детском возрасте приходится около 90% всех случаев воспаления легких, а в структуре взрослой заболеваемости преобладают бактериальные пневмонии; заболеваемость вирусными пневмониями колеблется в диапазоне от 4 до 39% от общего числа пневмоний. Частота возникновения вирусных пневмоний непосредственно связана с эпидемиологическими вспышками респираторно-вирусных инфекций, а их подъем приходится, как правило, на осенне-зимний период [5]. В истории зафиксированы опустошающие пандемии гриппа, из которых наиболее драматичной по своим последствиям известна пандемия «испанки» в 1918–1920 гг., которая унесла более 20 млн жизней. В 1997 г. возникла эпидемия гонконгского гриппа (А/Н5N1), которая отличилась высокой летальностью. Наконец, настоящая

эпидемия вирусной пневмонии вызвана коронавирусом COVID-19.

- Возбудитель: вирусы гриппа А и В, парагриппа, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус, ЦМВ, коронавирус.
- 5–15% всех внебольничных пневмоний.
- Дети – в 90% случаев; взрослые – 4–39%.
- Повышенный риск – дети раннего возраста, пациенты старше 65 лет, лица с ослабленным иммунитетом, сердечно-легочной патологией.
- Передача – воздушно-капельный путь.
- Сезонность – осенне-зимний период.
- Инкубационный период – 3–5 дней.
- Характерны острое начало, выраженная интоксикация (боли в мышцах и глазных яблоках, лихорадка, сильный озноб).
- Исторический пример: пандемия «испанки» в 1918–1920 гг. (погибли 20 млн); 1997 г. – эпидемия гонконгского гриппа (А/Н5N1).
- Лабораторная диагностика: в остром периоде – 4-кратное нарастание титров антител к вирусному агенту.

При распознавании этиологии воспалительного процесса в легких вирусного происхождения необходимо руководствоваться наиболее важными анамнестическими диагностическими критериями, возникновением болезни на фоне эпидемии гриппа или острых респираторных вирусных инфекций, клинические проявления которой характерны для гриппа или острого респираторного заболевания. Абсолютно патогномичны интерстициальные изменения в легочной ткани при лучевых методах исследования, а при лабораторной диагностике – выявление вирусов в слизи носа и носоглотки методом ИФА с использованием моноклональных антител. Достаточно убедительным показателем вирусной этиологии пневмонии является  $\geq 4$ -кратное увеличение титров антител в крови к вирусному агенту в остром периоде. Различают первичную вирусную пневмонию (интерстициальную с доброкачественным течением и геморрагическую со злокачественным течением) и вторичную (вирусно-бактериальную пневмонию – раннюю и позднюю).

Критерии диагностики вирусной пневмонии:

- Эпидемия гриппа или других острых респираторных вирусных инфекций.
- Характерные проявления острого респираторного заболевания или гриппа.
- Интерстициальные изменения легких.
- Выявление вирусов в слизи носа, в смывах носоглотки при ИФА с использованием моноклональных антител.
- Увеличение в  $\geq 4$  раза титров антител в крови пациентов к соответствующим вирусам через 10–14 дней с начала заболевания.

При вирусном поражении выделяют три формы/стадии пневмонии:

- первичную вирусную пневмонию;
- вирусно-бактериальную пневмонию;
- вторичную бактериальную пневмонию.

### Гриппозная пневмония

Для гриппозной пневмонии характерно острое начало болезни на фоне эпидемии гриппа. В настоящее время сезонно циркулируют подтипы вируса гриппа А(Н1N1)2009 и А(Н3N2). Сезонный вирус гриппа А(Н1N1) тот же, который был причиной пандемии гриппа в 2009 г. Большая часть населения не имеют иммунитета к этим вирусам, поэтому могут заболеть тяжелой инфекцией. Дополнительно к вирусам гриппа А регистрируется сезонная циркуляция двух типов вируса гриппа В, которые называются по местности, где они выделены впервые: линии Victoria и Yamagata. Вирус гриппа типа С является причиной легких инфекций и ассоциируется со спорадическими случаями и

небольшими локальными вспышками. На фоне подъема заболеваемости гриппом частота внебольничных пневмоний бактериальной этиологии в 2016 г. увеличилась на 10,3% случаев, а вирусной этиологии – на 80% по сравнению с 2015 г. и составила 112,4 и 6,8 случая на 100 тыс. населения соответственно [5].

Согласно данным статистики, в 62% случаев гриппозная инфекция сочетается с герпетической, в 28% – с цитомегаловирусной и в 20% случаев – с вирусом Эпштейна–Барр. Отличительным признаком гриппозной пневмонии является быстрое развитие бронхообструктивного синдрома, острого респираторного дистресс-синдрома с развитием острой дыхательной недостаточности. Учитывая тяжелое состояние пациентов, начинать диагностический процесс рекомендуется сразу с проведения МСКТ (при возможности), так как разрешающая способность обзорной рентгенографии органов грудной клетки слишком низкая и диффузные изменения легочной ткани в виде снижения пневматизации при гриппозной пневмонии могут быть ошибочно расценены как неполный вдох, так как пациент задыхается, или не замечены вовсе.

Важными и типичными диагностическими КТ-критериями гриппозной пневмонии являются диффузное двустороннее снижение пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла», уплотнение перибронховаскулярного интерстиция, неравномерная пневматизация с формированием «воздушных ловушек», отражающая синдром бронхообструкции. В более позднем периоде могут появляться перибронхиальные инфильтраты, что обусловлено присоединением бактериальной инфекции и в значительной степени может ухудшать состояние пациента. Аускультативные данные при гриппозной пневмонии весьма скудные: жесткое дыхание, явления бронхообструкции.

Клиника:

- острое начало;
- нарастающая лихорадка;
- интоксикация (оссалгия, миалгия, головная боль);
- симптомы поражения верхних дыхательных путей (заложенность носа, сухой кашель, одышка);
- быстрое развитие бронхообструктивного синдрома!

Аускультация:

- жесткое дыхание;
- бронхоспазм/обструкция.

МСКТ:

- двустороннее поражение;
- диффузное снижение пневматизации – «матовое стекло»;
- уплотнение интерстициального компонента;
- «воздушные ловушки»;
- перибронхиальные инфильтраты (присоединение бактериальной инфекции).

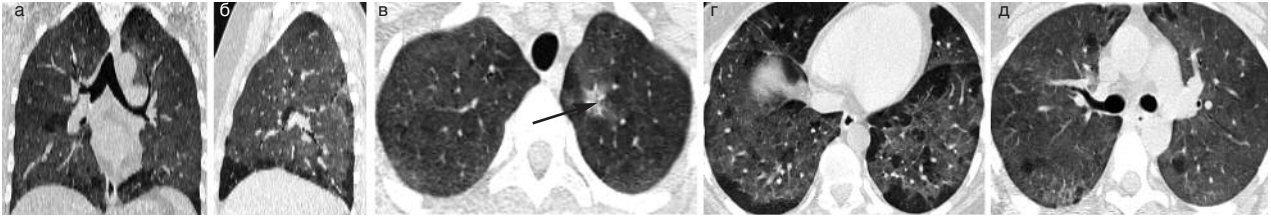
NB! Геморрагическая пневмония:

- очень тяжелое течение;
- выраженные симптомы интоксикации;
- кашель с серозно-кровянистой мокротой;
- одышка – дыхательная недостаточность;
- отек легких – гипоксемическая кома – летальный исход.

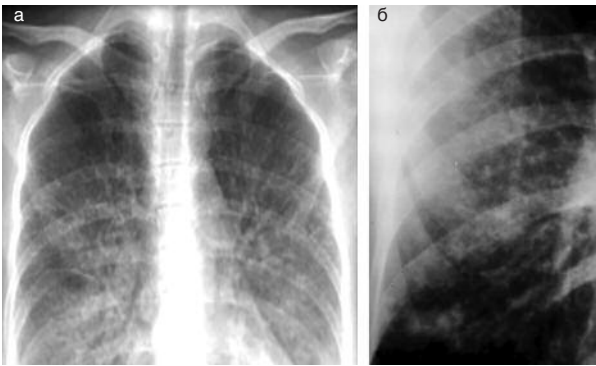
Доброкачественный вариант течения вирусной пневмонии (интерстициальный) может перейти в более тяжелую форму, а именно в геморрагическую пневмонию, которая характеризуется очень тяжелым течением с критическим состоянием больного: появляются выраженные симптомы интоксикации, сильный кашель с серозно-кровянистой мокротой, тяжелая одышка с развитием дыхательной недостаточности, а затем и отека легких с переходом в гипоксемическую кому с летальным исходом.

**Клинический случай. Пациент К., 37 лет.** Поступил в стационар с жалобами на высокую лихорадку, непродуктивный кашель, слабость и ломоту в суставах, одышку. Вызванный на дом участковый врач расценил ситуацию как острое

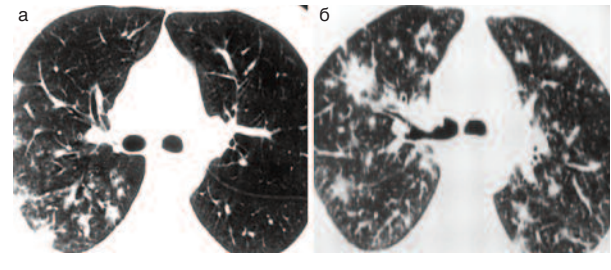
**Рис. 3. МСКТ органов грудной клетки.** МПР в прямой и боковой проекциях (а, б) и аксиальная проекция (в–д). Определяются диффузное двустороннее снижение пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла» (а, б), уплотнение перибронховаскулярного интерстиция (г), неравномерная пневматизация с формированием «воздушных ловушек» – гиподенсные участки (г, д). В верхней доле левого легкого на аксиальном срезе (в) визуализируется небольшой участок инфильтрации легочной ткани с нечеткими контурами (стрелка).



**Рис. 4. Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции (а) и прицельная рентгенограмма правого легкого (б).** Аденовирусная пневмония. Множественные мелкие очаги и диффузное усиление легочного рисунка.



**Рис. 5. МСКТ органов грудной клетки. Аксиальная проекция.** Отмечаются диффузное уплотнение перибронхиального интерстиция (а, б), множественные перибронхиальные очаги с нечеткими контурами (б), увеличение бронхопульмональных лимфоузлов (б).



респираторное заболевание и назначил соответствующую терапию, на фоне которой улучшение не отмечено. На 3-й день отмечено резкое повышение температуры до 39°C, не снижающейся при приеме жаропонижающих средств, наросли явления одышки и дыхательной недостаточности. Лечение продолжили, но состояние пациента ухудшалось. На 5-е сутки доставлен в отделение пульмонологии каретой скорой помощи. Диагноз при поступлении «пневмония». Экстренно была выполнена МСКТ органов грудной клетки, при которой выявлены диффузное двустороннее снижение пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла», уплотнение перибронховаскулярного интерстиция, неравномерная пневматизация с формированием «воздушных ловушек», в верхней доле левого легкого визуализируется небольшой участок инфильтрации легочной ткани с нечеткими контурами – результат присоединения бактериальной инфекции (рис. 3). На основании данных компьютерной томографии (КТ) с построением мультипланарных реконструкций (МПР) клинический диагноз был уточнен и звучал как «гриппозная пневмония».

Пациенту была назначена адекватная терапия с учетом этиологического фактора и тяжести состояния, в результате чего отмечена значительная положительная динамика, как клиническая, так и рентгенологическая, которая, как известно, наступает гораздо позже субъективного улучшения состояния.

### Аденовирусная пневмония

Аденовирусная пневмония занимает второе место среди вирусных пневмоний по частоте после гриппозной, чаще носит эпидемический характер. Аденовирусная пневмония отличается по клинико-рентгенологическим проявлениям от гриппозной пневмонии и сопровождается катаральным трахеобронхитом и ринофарингитом, в результате чего пациента беспокоят длительный кашель, часто с кровохарканьем, стойкая лихорадка, увеличение и болезненность

лимфатических шейных узлов. Помимо легочной ткани, при аденовирусной инфекции нередко поражаются глаза (конъюнктивит). Примечательно, что в большинстве случаев при аденовирусной инфекции пневмонии имеют смешанный генез, чаще всего бактериально-вирусный. Крайне важно своевременно распознать аденовирусную природу пневмонии, так как рентгенологические проявления аденовирусной пневмонии весьма схожи с рентгеновской симптомикой микоплазменной пневмонии, но лечение принципиально разное. Необходимо отметить, что рентгенография органов грудной клетки в данной ситуации может быть неинформативна. При аденовирусной пневмонии рентгенологическая картина неспецифичная: визуализируются мелкие очаги и участки затемнения, расширение корней легких за счет увеличения бронхопульмональных лимфатических узлов (рис. 4).

Клиническая картина:

- катаральный трахеобронхит (кашель, кровохарканье);
- ринофарингит;
- конъюнктивит;
- стойкая лихорадка;
- увеличение и болезненность шейных лимфоузлов.

Рентгенография:

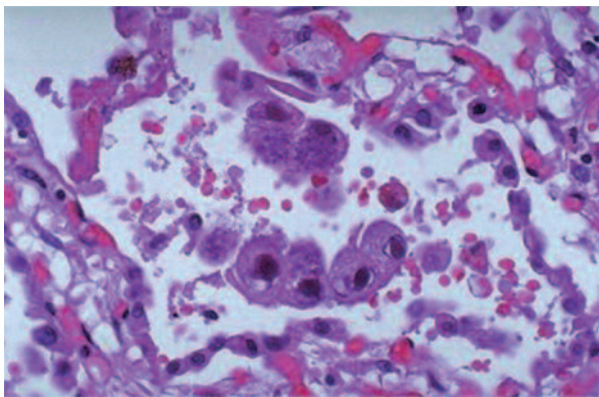
- диффузное усиление легочного рисунка;
- мелкие очаги и участки затемнения;
- расширение корней легких.

МСКТ:

- уплотнение интерстициального компонента;
- множественные мелкие перибронхиальные очаги с нечетким контуром;
- «матовое стекло» вокруг в виде «halo» вследствие геморрагической природы очагов;
- медиастинальная лимфаденопатия.

Наиболее точным и информативным методом исследования является КТ с высоким разрешением. Это и определяет необходимость выполнения МСКТ, при которой отчетливо визуализируются уплотнение интерстициального компонента, количество и размеры лимфатических узлов, наличие симптома «halo» – ореола уплотнения вокруг очагов по типу «матового стекла», отражающее геморрагическую природу очагов (рис. 5) [2, 6].

**Рис. 6.** Микрофотография *Cytomegalovirus hominis* (окраска гематоксилин-эозин, ув. 400), видны многочисленные ЦМВ-инфицированные клетки; они увеличены и содержат ядра с заметными амфифильными включениями («глаз совы»).



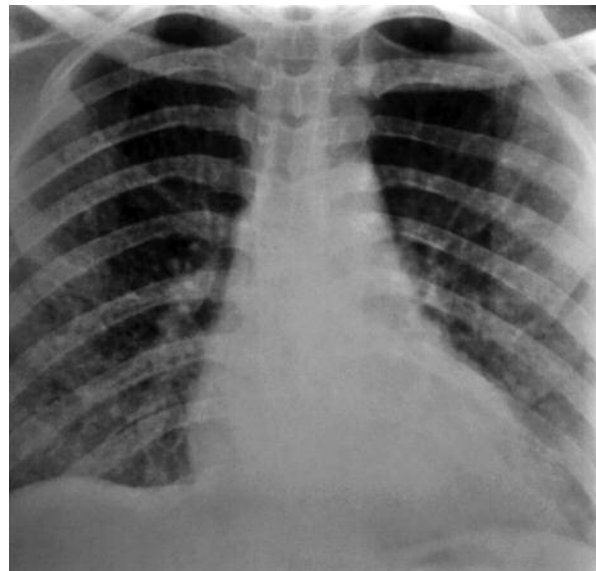
Примечание. Изображение предоставлено Т. Colby, Mayo Clinic, Скотсдейл, США.

К сожалению, клинические проявления аденовирусной пневмонии зачастую принимают за инфекцию глаз или инфекционный мононуклеоз, что может привести к неправильному выбору лечебной тактики, потере времени и, как итог, плачевным результатам. Поэтому как врачу-пульмонологу, так и врачу-рентгенологу необходимо знать тонкости клинико-рентгенологических проявлений аденовирусной пневмонии, сопоставлять их с эпидемиологической ситуацией, чтобы не спутать с другими поражениями бронхолегочной системы и не навредить больному.

### Цитомегаловирусная пневмония

Возбудителем ЦМВП является ЦМВ (*Cytomegalovirus hominis*) семейства *Herpesviridae*. Наиболее часто ЦМВП возникает у новорожденных и детей 1-го года жизни, а также у взрослой категории пациентов после разных вариантов трансплантации (костного мозга, почек, печени, легких и сердца). ЦМВП может поражать различные категории пациентов, но особенно опасно инфицирование матери в I триместре беременности, так как резко возрастает частота возникновения мертворождений, недоношенности и нарушений внутриутробного развития. Очень часто ЦМВП сопровождает течение гемобластозов, поражает лиц с врожденным или приобретенным иммунодефицитом (ВИЧ-инфекция), нередко является фоном для основного заболевания, в значительной степени ухудшающего его течение. Резервуаром и источником инфекции является заболевший человек в острой или латентной фазе заболевания. В организме человека вирус находится в различных биологических секретах (слюне, мокроте, отделяемом носоглотки и др.). Механизм передачи – воздушно-капельный, но может быть и контактный (прямой и через предметы обихода). Входными воротами инфекции могут быть слизистые оболочки верхних дыхательных путей, посредством которых вирус проникает в кровь, а именно в лейкоциты и мононуклеарные фагоциты, где происходит его репликация, после чего зараженные клетки увеличиваются в размерах (цитомегалия) и приобретают типичные морфологические особенности с включениями в виде скоплений вируса с наличием ободка просветления цитоплазмы вокруг ядер, в связи с чем клетки получили название «глаз совы» (рис. 6). Это и послужило основой для названия патологического воспалительного процесса. Появление увеличенных (цитомегалических) клеток сопровождается интерстициальной лимфогистиоцитарной инфильтрацией, функциональным повреждением альвеол и бронхиол, развитием инфильтратов в легочной ткани с поражения сосудов легких [1].

**Рис. 7.** Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки пациента с ЦМВП в начале заболевания. Визуализируются усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента, рассеянные мелкие очаги.

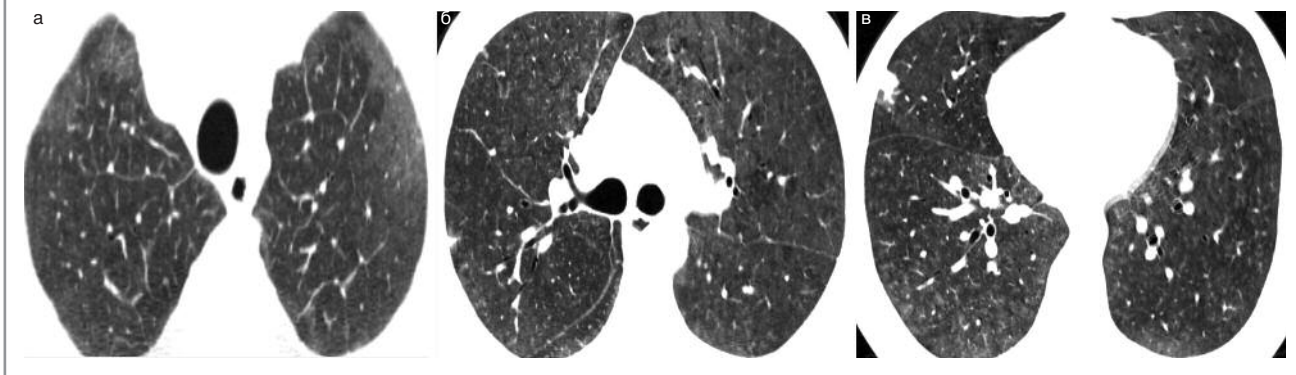


Клиническая картина ЦМВП на начальных этапах развития выражается в виде длительной лихорадки до 38°C и выше, выраженной слабости, быстрой утомляемости и снижения массы тела; могут быть ночная потливость, артралгии и миалгии. Далее по мере репликации вируса и все большего поражения структур легочной ткани появляется непродуктивный сухой кашель (или с наличием скудной мокроты). Клинические проявления неспецифичны ЦМВП, и опасность заключается в недооценке происходящих событий и/или принятии их за легкую бактериальную или респираторную инфекцию верхних дыхательных путей (трахеит или трахеобронхит). В более позднем периоде клиническая картина становится уже более выраженной и клинически яркой: состояние пациента резко ухудшается, быстро нарастают симптомы интоксикации, температура тела до 40°C, отмечается крайне выраженная слабость, может быть анорексия. Необходимо обращать внимание на сильный приступообразный сухой или малопродуктивный, изнуряющий (коклюшеподобный) кашель у пациентов, появление одышки не только при физической нагрузке, но и в покое. При этом аускультативная картина в легких может быть незначительной – в виде жесткого дыхания с ослаблением в базальных отделах и крепитирующих или влажных мелкопузырчатых хрипов. В клиническом анализе крови – тромбоцитопения, анемия, лейкопения, лимфоцитоз, а в биохимическом анализе крови отмечается повышение активности трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы), неспецифического показателя воспаления – щелочной фосфатазы и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы – фермента, свидетельствующего о поражении печени. На обзорных рентгенограммах органов грудной клетки отмечаются усиление и деформация легочного рисунка, преимущественно за счет интерстициального компонента, рассеянные мелкие очаги и участки уплотнения (инфильтрации) легочной ткани, дисковидные ателектазы (рис. 7). К сожалению, разрешающая способность метода невелика и при отсутствии ожидаемого ответа на проводимую терапию возникает необходимость в проведении более точной диагностики изменений в легких, а именно МСКТ.

Характерными для ЦМВП КТ-признаками является диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла», уплотнение перибронховаскулярного интерстиция, вследствие чего стенки бронхов выглядят утолщенными, появление участков консолидации легочной ткани (рис. 8).



**Рис. 8. Компьютерные томограммы органов грудной клетки у пациента с ЦМВП в аксиальной проекции.** Отмечаются диффузное понижение пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла», уплотнение перибронховаскулярного интерстиция и рассеянные мелкие очаги (а–в); участки консолидации легочной ткани в субплевральных отделах легких (б, в).



Возбудитель – ЦМВ (*Cytomegalovirus hominis*) семейства *Herpesviridae*.

Передача – воздушно-капельный путь.

Входные ворота – слизистые оболочки верхних дыхательных путей.

Подвержены ЦМВП:

- все категории пациентов (взрослые и дети);
- пациенты с врожденным или приобретенным иммунодефицитом, после трансплантации органов.

Рентгенография:

- усиление и деформация легочного рисунка за счет интерстициального компонента;
- рассеянные мелкие очаги;
- участки уплотнения (инфильтрации) легочной ткани;
- дисковидные ателектазы.

МСКТ:

- двустороннее поражение;
- «матовое стекло»;
- зоны консолидации легочной ткани (обусловлены диффузным альвеолярным поражением);
- мелкие малоинтенсивные рассеянные очаги;
- исход: ретикулярная исчерченность (интерстициальный фиброз).

Таким образом, крайне важно понимать, что несвоевременная этиологическая диагностика ЦМВП, а значит, отсутствие этиотропной терапии, а также присоединение бактериальной инфекции, стремительное нарастание симптомов острой дыхательной недостаточности с развитием респираторного дистресс-синдрома, значительно снижает шансы пациента на выздоровление и повышает риск летальных исходов. Это касается всех вирусных пневмоний с различным типом вируса-возбудителя, что предполагает проведение комплексного анамнестического и лабораторно-диагностического обследования, которое обязательно должно включать проведение МСКТ органов грудной клетки.

**Выводы:**

- КТ – наиболее эффективный метод диагностики воспалительных изменений легких, в частности вирусной этиологии, с его помощью возможно более точное и

своевременное выявление атипичных проявлений процесса.

- КТ-семиотика вирусных пневмоний имеет некоторые специфические проявления, но нередко схожа с рентгенологической картиной бактериальных пневмоний, поэтому важны анамнез и эпидемиологическая обстановка.
- Существует ряд клинико-рентгенологических особенностей, ассоциированных с характерными анамнестическими данными, позволяющими заподозрить вирусную этиологию процесса и сориентировать врачей-пульмонологов на специфическую диагностику, а значит, на своевременную и адекватную (этиотропную) терапию.
- КТ-картина должна расцениваться только в совокупности с клиническими и анамнестическими данными пациента.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares that there is not conflict of interests.

#### Литература/References

1. Сперанская А.А., Новикова Л.Н., Баранова О.П., Васильева М.А. Лучевая диагностика вирусной пневмонии. Вестник рентгенологии и радиологии. 2016; 97 (3): 149–56. [Speranskaya A.A., Novikova L.N., Baranova O.P., Vasil'eva M.A. Luchevaia diagnostika virusnoi pnevmonii. Vestnik rentgenologii i radiologii. 2016; 97 (3): 149–56 (in Russian).]
2. Koo HJ, Lim S, Choe J et al. Radiographic and CT Features of Viral Pneumonia. Radiographics 2018; 38: 719–39.
3. Tianzhu Liu, Peikai Huang, Lesheng Huang et al. Spectrum of Chest CT Finding in Familial Cluster of COVID-19 Infection. Cardiothoracic Imaging 2020; 2 (1).
4. Franquet T. Imaging of Pulmonary Viral Pneumonia. Radiology 2011; 260 (1): 18–39.
5. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика. Терапевтический архив. 2018; 1: 22–6. [Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Zaboлеваemost' i smertnost' naseleniia Rossii ot ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii, pnevmonii i vaksino profilaktika. Therapeutic Archive. 2018; 1: 22–6 (in Russian).]
6. Xiaohu Li, Xiaosong Zeng, Bin Liu, Yongqiang Yu. COVID-19 Infection Presenting with CT Halo Sign. Cardiothoracic Imaging 2020; 2 (1).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Королева Ирина Михайловна – д-р мед. наук, проф., врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Университетской клинической больницы №1 ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: mmact01@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5244-6651>

Irina M. Koroleva – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: mmact01@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5244-6651>

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.04.2020

# Биомаркеры воспаления при заболеваниях органов дыхания: клиническая практика и перспективы

Т.В. Кондратьева<sup>✉1</sup>, А.А. Зайцев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГКУ «1586 Военный клинический госпиталь» Минобороны России, Подольск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

<sup>✉</sup>tanyakondratieva@mail.ru

## Аннотация

Острые и хронические респираторные заболевания воспалительного генеза представляют собой колоссальное бремя для системы здравоохранения во всем мире. Настоящий обзор зарубежных и отечественных исследований посвящен анализу практического применения диагностических и прогностических возможностей плазменных биомаркеров воспалительного ответа, таких как С-реактивный белок, прокальцитонин и пресепсин, перспективам их использования при инфекциях нижних дыхательных путей, включая внебольничную пневмонию, а также при обострениях хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы.

**Ключевые слова:** плазменные биомаркеры воспаления, С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин, инфекции нижних дыхательных путей, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, внебольничная пневмония.

**Для цитирования:** Зайцев А.А., Кондратьева Т.В. Биомаркеры воспаления при заболеваниях органов дыхания: клиническая практика и перспективы. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 34–39. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200065

Review

## Serum biomarkers of inflammation in acute and chronic inflammatory respiratory diseases: practice and prospects

Tatiana V. Kondrateva<sup>✉1</sup>, Andrei A. Zaytsev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>1586 Military Clinical Hospital, Podolsk, Russia;

<sup>2</sup>Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia

<sup>✉</sup>tanyakondratieva@mail.ru

## Abstract

Acute and chronic respiratory diseases of inflammatory origin are a huge burden on the health system worldwide. This review of foreign and domestic studies is devoted to the analysis of practical diagnostic and prognostic capabilities of serum biomarkers of inflammatory response, such as C-reactive protein, procalcitonin and presepsin, and the prospects for their use in low respiratory tract infections, including community-acquired pneumonia, as well as exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma.

**Key words:** serum biomarkers of inflammation, C-reactive protein, procalcitonin, presepsin, lower respiratory tract infections, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, community-acquired pneumonia.

**For citation:** Kondrateva T.V., Zaytsev A.A. Serum biomarkers of inflammation in acute and chronic inflammatory respiratory diseases: practice and prospects. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 34–39. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200065

Болезни органов дыхания являются одними из наиболее социально значимых заболеваний в современном мире [1]. Так, по данным эпидемиологических исследований, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) страдают 4–5% взрослого населения развитых стран, а ежегодное число умерших достигает 3 млн человек [2]. По официальной статистике Минздрава России в России около 3 млн больных ХОБЛ, однако результаты отдельных исследований свидетельствуют о широкой распространенности данного заболевания и рядом авторов утверждается, что реальное число больных достигает 16 млн человек [3].

Внебольничная пневмония (ВП), несмотря на значительные достижения в диагностике, лечении и профилактике, остается важнейшей медико-социальной и экономической проблемой. Ежегодно общее число больных в 5 европейских странах (Великобритания, Франция, Италия, Германия, Испания) превышает 3 млн человек. В России, согласно официальной статистике, среди лиц старше 18 лет регистрируется порядка 440–500 тыс. случаев ВП в год [4].

Особо важным аспектом обсуждаемой проблемы является то, что инфекционные заболевания органов дыхания, включая обострения ХОБЛ и бронхиальной астмы (БА), – частые причины назначения антибиотиков, что значимо влияет на динамику антибиотикорезистентности. Именно поэтому при ведении таких пациентов остро возникает вопрос своевременной диагностики, разграничения вирусной и бактериальной этиологии заболевания, определения интенсивности воспаления с целью решения вопроса о целесообразности назначения антимикробных препара-

тов. Для достижения данной цели определенное практическое значение имеют плазменные биомаркеры воспаления, чья роль будет рассмотрена далее.

Острофазовая реакция организма вследствие воспаления и повреждения тканей сопровождается качественным и количественным изменением клеточного состава крови и секреторных жидкостей, а также выработкой более чем 30 реagens белковой природы, которые рассматриваются исследователями как биомаркеры воспаления.

Среди плазменных пептидных биомаркеров инфекционного воспаления наиболее известны С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин, пресепсин, гаптоглобин, неоптерин, церулоплазмин, фибриноген, фактор некроза опухолей  $\alpha$ , интерлейкин-6, 8, 10 и др. Диагностическая и прогностическая ценность их определяется высокой корреляцией плазменных концентраций с тяжестью заболевания и массивностью повреждения. Наиболее изученным и широко используемым в клинической практике плазменным острофазовым белком является СРБ, преимущества которого связаны с доступностью его определения, в том числе количественным способом, практически в любом лечебном учреждении [5]. В настоящее время перспективы ведения больных с инфекциями нижних дыхательных путей (ИНДП) связаны с еще двумя плазменными биомаркерами воспалительного ответа – прокальцитонином (ПКТ) и пресепсином, хотя в целом область применения последнего в респираторной практике ограничена тяжелыми пневмониями. Анализу практических возможностей и перспектив применения биомаркеров при заболеваниях органов дыхания посвящена данная публикация.

## С-реактивный белок

СРБ является  $\alpha_2$ -глобулином, принадлежащим к семейству плазменных белков-пентраксинов. Выработка СРБ гепатоцитами начинается под контролем провоспалительных цитокинов, главным образом интерлейкина-6, в ответ на воспаление или повреждение тканей. Концентрация СРБ целиком определяется скоростью его синтеза, которая отражает интенсивность патологического процесса. При обратном развитии воспаления уровень циркулирующего СРБ быстро уменьшается в течение 4–9 ч [6]. Повышенные концентрации СРБ, связанные с инфекционной патологией, находятся в интервале от 5 до 500 мг/л. Наиболее перспективным методом определения СРБ является иммунонефелометрия, позволяющая получить результат в течение нескольких минут.

Данные многолетних исследований позволяют говорить о высокой значимости определения СРБ при ВП. Отмечено, что его использование облегчает диагностику, в том числе этиологическую, оценку тяжести и прогноза ВП, а его снижение на фоне лечения свидетельствует об адекватности и достаточности антибактериальной терапии (АБТ) [7, 8]. В то же время следует отметить, что пороговые значения СРБ для диагностики ВП варьируют от исследования к исследованию, что обусловлено различиями обследуемых пациентов по расе, возрасту, полу, этиологии ВП, имеющейся коморбидности и, вероятно, разными методиками определения СРБ. По мнению большинства авторов, диагностический пороговый уровень СРБ при ВП должен превышать 50 мг/л [9, 10]. Высокоспецифичным для пневмонии является уровень СРБ >100 мг/л, позволяя в сомнительных случаях решить вопрос о необходимости проведения эмпирической АБТ [9, 11]. В исследовании А. Castro-Guardiola и соавт. показано, что значения СРБ >100 мг/л служат наилучшим маркером для дифференциации ВП от других заболеваний (чувствительность 70%, специфичность 96%) [12]. Значение СРБ, при котором диагноз ВП практически исключен, по мнению J. Almirall и соавт. [11], составляет менее 11 мг/л (чувствительность 94%, специфичность 95%).

Ценность СРБ для этиологической диагностики ВП исследуется давно, однако авторы расходятся в определении точных значений, коррелирующих с конкретным возбудителем ВП. Известно, что устойчивость к антибиотикам вследствие чрезмерного их назначения возросла во всем мире до такой степени, что в настоящее время она рассматривается как глобальный кризис общественного здравоохранения. Схожие клинические особенности вирусных и бактериальных инфекций значительно снижают способность, особенно на уровне первичной медико-санитарной помощи, определять потенциальную пользу для пациента от начала АБТ. Как следствие крайне важна потребность в инструментах для снижения диагностической неопределенности. На практике для различения вирусной и бактериальной пневмонии, а также типичной и атипичной бактериальной флоры применимы лишь ориентировочные уровни СРБ. Так, в исследовании E. Garcia Vazquez и соавт. [13] СРБ при вирусной пневмонии составил рекордные 140 мг/л, у K. Lehtomaki – 50 мг/л [14], а в исследовании J. Almirall и соавт. – 98 мг/л [11]. Впрочем, учитывая, что в подавляющем числе случаев при тяжелых первично-вирусных пневмониях происходит присоединение бактериальных агентов, вариабельность СРБ не выглядит удивительной. Атипичные возбудители (*Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*), имеющие значительный удельный вес среди нетяжелых ВП, также демонстрируют вариабельные значения СРБ – от 60 [14] до 130 мг/л [13]. Пневмонии, ассоциированные со *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, как правило, сопровождались очень высокими плазменными концентрациями СРБ, но разделение их от случаев атипичной (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*) или вирусной пневмонии оказалось невозможным [15, 16]. В отношении легио-

неллезной пневмонии значения СРБ оказались наивысшими – 178 мг/л [11] и 250 мг/л [13]. Таким образом, в отношении вирусов и атипичных возбудителей СРБ может лишь дополнять этиологическую диагностику, тогда как пневмококковая и легионеллезная пневмония за счет паттерна интенсивного воспаления хорошо коррелируют с высоким уровнем СРБ.

Сравнительно недавно для различия ВП и острого бронхита, который чаще всего имеет вирусную природу, у пациента с острым кашлем и другими симптомами ИНДП на амбулаторном этапе медицинской помощи был предложен алгоритм, основанный на концентрации СРБ в плазме крови. При уровне СРБ >100 мг/л диагноз пневмонии представляется определенным, что требует начала АБТ, при уровне СРБ <20 мг/л пациент не нуждается в назначении АБТ, так как речь идет об альтернативном процессе, не требующем ее назначения [17].

Уровень СРБ коррелирует с тяжестью ВП и эффективностью АБТ [5, 11, 15, 16, 18]. Пороговая концентрация СРБ, определяющая потребность в госпитализации, с точки зрения U. Hohenthal и соавт., составляет 100–110 мг/л. Значение СРБ >150 мг/л можно считать неблагоприятным лабораторным признаком тяжелого течения ВП и дополнительным показанием к наращиванию АБТ. Это свойство СРБ позволяет не только выявлять пациентов, требующих более интенсивного лечения, но и оценивать его эффективность. Сохранение концентрации СРБ >100 мг/л на 4-е сутки терапии достоверно свидетельствовало о неэффективной терапии и развитии осложнений [19]. В проспективном исследовании тяжелой ВП замедление нормализации уровня СРБ отражало неэффективность АБТ [20], а A. Ruiz-González и соавт. разработан алгоритм выделения пациентов с истинной неэффективностью лечения, основанный на динамических показателях СРБ [21]. На наш взгляд, введение уровня СРБ в ряд инструментов прогноза при ВП позволит повысить их практическую значимость [22]. Как видно, потребность в четких критериях достаточности АБТ столь велика, что исследователи берутся за эту тему вновь и вновь, все больше сужая диапазон показателей.

Определение СРБ при ВП оказалось полезным при прогнозировании неблагоприятного исхода заболевания. В исследовании R. Ménendez и соавт. наиболее ценным для прогнозирования 30-дневной летальности оказалось сочетание уровня СРБ и двух шкал (PSI и CURB-65/CRB-65) [23]. У J. Chalmers и соавт. уровни СРБ обладали высокой отрицательной предсказательной ценностью для исключения 30-дневной летальности (<10 мг/л – 100%; <50 мг/л – 99,1%; <100 мг/л – 98,9%; <200 мг/л – 94,9%). Пороговый уровень плазменного СРБ <100 мг/л при поступлении достоверно ассоциирован с меньшим риском 30-дневной летальности, потребности в респираторной и/или инотропной поддержке и риском развития осложнений пневмонии. Снижение уровня СРБ на 4-е сутки менее 50% от исходного, напротив, повышало риск 30-дневной летальности, потребности в респираторной и/или инотропной поддержке и возникновения осложнений пневмонии [24]. У пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с тяжелой ВП снижение уровня СРБ в течение 2 сут ассоциировалось с летальностью 15,4%, тогда как сохранение высоких концентраций СРБ увеличивало летальность до 60,9% [25]. При ежедневном динамическом контроле СРБ при тяжелой ВП уровень СРБ на 3-и сутки госпитализации выше 50% от исходного также оказался маркером плохого прогноза (чувствительность 91%, специфичность 59%) [26].

В последние годы благодаря перечисленным исследованиям произошел прорыв, определяющий роль СРБ и в международных, и в национальных документах по ведению больных с ИНДП. Так, Британское торакальное общество рекомендует динамическое измерение концентрации СРБ плазмы в начале и после нескольких дней терапии у взрослых

больных, госпитализированных в стационар по поводу ВП. Пороговые значения СРБ > 100 мг/л положены в основу диагностического алгоритма при ВП, созданного европейскими экспертами. При СРБ > 100 мг/л диагноз «пневмония» (при наличии клинических симптомов респираторной инфекции) является наиболее вероятным и требует незамедлительного назначения АБТ. Напротив, уровень СРБ < 20 мг/л определяет необходимость альтернативного диагностического поиска (тромбоэмболия легочной артерии, сердечная недостаточность, обострение хронического бронхита и пр.) [27].

В национальных клинических рекомендациях Российского респираторного общества (РРО) по ведению пациентов с ВП (2019 г.) утверждается, что наиболее ценным с практической точки зрения является исследование уровня СРБ у пациентов с неопределенным диагнозом ВП (отсутствие воспалительной инфильтрации у пациентов с характерным анамнезом, жалобами и локальными симптомами, свидетельствующими в пользу легочной консолидации). При концентрации более 100 мг/л его специфичность в подтверждении диагноза превышает 90%. Напротив, при концентрации менее 20 мг/л диагноз пневмонии является маловероятным. Кроме того, у всех пациентов через 48–72 ч после начала лечения необходимо оценить эффективность и безопасность стартового режима АБТ. При ведении стационарных пациентов полезным является определение СРБ на 3–4 й день от начала терапии. Повышение концентрации СРБ или снижение менее чем на 50% через 72–96 ч свидетельствует о неэффективности терапии и плохом прогнозе [4].

Бактериальная инфекция является наиболее частой причиной обострений хронического бронхита/ХОБЛ. Вопрос о том, могут ли плазменные воспалительные маркеры дифференцировать бактериальную и вирусную инфекции у пациентов с обострением ХОБЛ для определения потребности в АБТ, остается спорным. В исследовании С.Н. Chang и соавт., включавшем 72 госпитализированных пациента с ХОБЛ, для уровней как СРБ, так и ПКТ различия между вирусно-позитивными и вирусно-негативными пациентами, равно как и в бактериально-позитивных и бактериально-негативных группах не были статистически значимыми. Таким образом, оба этих биомаркера не помогли принять решение о начале АБТ [28]. В то же время при сравнении СРБ и ПКТ как маркеров клинического исхода при обострениях ХОБЛ СРБ показал преимущество перед ПКТ как биомаркер бактериальной инфекции [29]. Авторы еще одного исследования оценили СРБ  $\geq$  50 мг/л как полезный и недорогой по стоимости биомаркер для принятия решения о начале АБТ у госпитализированных пациентов с обострением ХОБЛ без дополнительного риска неблагоприятного эффекта или неудачи лечения [30].

При обострении ХОБЛ, которое необходимо дифференцировать от ВП, знание порогового уровня СРБ представлялось бы весьма ценным. Значения СРБ, различавшие ВП и обострение ХОБЛ в ранее проведенных исследованиях, составляли от 33 мг/л [11] до 51,5 мг/л [31]. Работы в этом направлении продолжились и во второй половине текущей декады. Так, исследование А. Çolak и соавт., включавшее 166 пациентов, продемонстрировало достоверно значимые различия уровней СРБ при обострении ХОБЛ и ВП (44 мг/л vs 132 мг/л) и ПКТ (0,07 нг/мл vs 0,14 нг/мл). При этом СРБ был более ценным показателем для верификации ВП (AUC=0,788 для СРБ и 0,699 для ПКТ) [32].

С учетом распространенности туберкулеза, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, важным и востребованным в клинической практике фактом является, как правило, низкий уровень СРБ при специфическом легочном процессе. Исследование Young Ae Kang и соавт. показало достоверное различие в уровнях СРБ (88,8 мг/л vs 52,7 мг/л) при ВП и туберкулезе легких. Таким образом, уровень СРБ может служить дополнительным параметром в дифференциальной диагностике этих двух заболеваний [33].

## Прокальцитонин

ПКТ – прогормон, предшественник кальцитонина, состоящий из 116 аминокислот, описан еще в 1984 г. [34]. У здоровых и доноров ПКТ определяется на уровне 0,01 нг/мл [35]. Интерпретация результатов измерения концентрации ПКТ представлена в таблице.

Ранее ПКТ рассматривался как маркер неопластического процесса [36], однако с того момента, как он привлек внимание в качестве биомаркера повреждения и воспаления [37], исследование его роли велось в основном в области неотложной медицины. При тяжелой инфекции повышение уровня ПКТ происходит достаточно быстро и сохраняется длительно, что делает его специфическим маркером сепсиса. Время полувыведения ПКТ равно 36–48 ч, что дает ему диагностическое преимущество перед СРБ (19 ч) и цитокинами (около 24 ч) [38].

В то время как в работах, посвященных ведению тяжелых пневмоний, практическая ценность ПКТ подтверждена многократно, выводы работ о целесообразности определения ПКТ при нетяжелой ВП противоречивы. Ряд авторов отмечают диагностическое и прогностическое преимущества ПКТ над такими привычными плазменными и клеточными маркерами воспаления, как СРБ, а также скорость оседания эритроцитов и уровень лейкоцитов крови [37–41].

Этиологическая направленность лечения увеличивает шансы на эффективность стартовой АБТ, чем и обусловлен интерес к ПКТ как к критерию этиологической диагностики ВП. В исследовании Р. Esrafa и соавт. пороговое значение ПКТ для различения бактериальной и атипичной/вирусной этиологии ВП составило 0,1 нг/мл. Для пневмококковой этиологии ВП пороговое значение ПКТ было выше 0,15 нг/мл [16]. В исследованиях М. Norie и соавт. и М. Tamura и соавт., каждое из которых включало более 100 пациентов, подтверждена значимая ассоциация уровня ПКТ с пневмококковой этиологией ВП [42, 43], достоверно усиливаемая сочетанием со шкалами прогноза ВП – PSI и CURB-65 [44].

Уровень ПКТ в плазме может применяться в качестве дополнительного критерия тяжести ВП. Использование ПКТ совместно со шкалой прогноза и степени тяжести ВП CURB-65 безопасно сокращает долю госпитализируемых пациентов, а также помогает скорректировать и сократить использование антибиотиков. В этом исследовании уровень ПКТ > 0,15 нг/мл был лучшим показателем необходимости госпитализации [16]. М. Tamura и соавт. показали, что уровень ПКТ достоверно коррелировал с тяжестью ВП, определенной по шкалам PSI и A-DROP [43]. Столь же высокая корреляция уровня ПКТ с балльной оценкой тяжести ВП по шкалам PSI и CURB-65 выявлена в работе J. Kim и соавт. [45], а уровень ПКТ 10 нг/мл при ВП достоверно коррелировал с необходимостью лечения в ОРИТ, указывая на развитие тяжелого сепсиса [46]. Не меньшую значимость демонстрирует ПКТ как предиктор неблагоприятных исходов ВП, к которым относят неэффективность стартовой терапии, развитие осложнений и летальность. В упоминаемых работах [43, 45] повышение ПКТ на 3-и сутки госпитализации достоверно увеличивало 30-дневную летальность и неэффективность стартовой АБТ. Особый интерес представляет перспектива использования ПКТ для оптимизации назначения АБТ. В ряде исследований показано, что начало АБТ при ИНДП в случае уровня ПКТ < 0,1 нг/мл нецелесообразно, тогда как при значении ПКТ > 0,25 нг/мл вероятность принятия правильного решения о начале АБТ составляет 83% [47]. W. Long и соавт. доказали, что использование ПКТ-контролируемой терапии достоверно сокращало частоту назначения и длительность АБТ [48]. Крупное исследование ProHOSP [49], посвященное ведению пациентов с ИНДП, показало отсутствие различий в частоте неблагоприятных исходов в группах ПКТ-контролируемой (15,8%) и стандартной терапии (18,3%) и сокращение сроков АБТ в группе ПКТ как у всех пациентов, так

Интерпретация результатов измерения концентрации прокальцитонина	
Уровень прокальцитонина, нг/мл	Возможная причина
Менее 0,5	При соответствующей клинической картине вероятно наличие локализованной инфекции, сепсис исключается
0,5–2	Локализованная инфекция с высокой вероятностью генерализации, начинающийся сепсис
2–10	Сепсис
Более 10	Тяжелый сепсис, септический шок

и в подгруппах ВП, обострения ХОБЛ и острого бронхита. По результатам многоцентрового европейского исследования ProREAL [50], а также в обзоре P. Schuetz и соавт., включившем 14 исследований и 4221 пациента [51], использование ПКТ при лечении ИНДП эффективно уменьшало использование антибиотиков без увеличения риска развития осложнений. Как в метаанализе исследований ПКТ с 1996 по 2010 г. [52], так и в работе R. Sager и соавт. [53], проанализировавших исследовательские данные, полученные с 2013 по 2017 г., показано, что для тяжелых инфекций (пневмонии, сепсиса) применение АБТ на основании динамического мониторинга концентраций ПКТ в плазме приводило к сокращению сроков лечения антибиотиками по сравнению со стандартной терапией. Кроме того, не отмечено отрицательного влияния ПКТ-контролируемой АБТ на летальность, госпитализацию в ОРИТ и длительность госпитализации. Важно отметить, что эта стратегия не увеличивала риск смертности, повторных инфекций или неудач лечения. Динамическое изменение ПКТ также оказалось прогностически значимым, коррелируя с тяжестью заболевания и сроками его разрешения.

В собственном исследовании продемонстрированы преимущества биомаркер-контролируемой (ПКТ/СРБ) терапии ВП в виде сокращения сроков АБТ и частоты нежелательных явлений. Кроме того, достоверное снижение уровней обоих плазменных биомаркеров более 70% на 4-е сутки АБТ предложено рассматривать как дополнительный критерий достаточности АБТ [5].

В обновленном клиническом руководстве ATS/IDSA по лечению пневмонии, опубликованном в октябре 2019 г., обсужден вопрос о целесообразности использования уровня ПКТ в плазме для дифференциального диагноза бактериальной и вирусной инфекции и определения потребности в АБТ. По данным некоторых исследователей, уровень ПКТ  $\leq 0,1$  нг/мл указывает на высокую вероятность вирусной инфекции, тогда как уровни  $\geq 0,25$  нг/мл указывают на высокую вероятность бактериальной пневмонии [47, 51, 54]. Однако в исследовании 2017 г. W. Self и соавт. не удалось выявить порог ПКТ, различающий вирусные и бактериальные патогены, хотя более высокий ПКТ сильно коррелировал с повышенной вероятностью бактериальной инфекции [55]. Чувствительность метода к выявлению бактериальной инфекции колеблется от 38 до 91%, подчеркивая, что этот тест сам по себе не может быть использован для обоснования отказа от АБТ у пациентов с ВП [56]. «Несмотря на то, что низкие уровни ПКТ снижают вероятность бактериальных инфекций у пациентов, это не позволяет полностью исключить бактериальную пневмонию у отдельного пациента с точностью, достаточной, чтобы оправдать первоначальный отказ от АБТ, особенно у пациентов с тяжелой ВП» – так говорится в руководстве [57].

Коллектив авторов новых национальных рекомендаций РРО 2019 г. по лечению ВП солидарен с зарубежными коллегами. Количественное исследование воспалительного биомаркера – ПКТ не продемонстрировало значимых преимуществ при ВП по сравнению с СРБ; учитывая высокую стоимость и ограниченную доступность теста в Российской Федерации, его рутинное использование не рекомендуется [4].

Возможность применения ПКТ для дифференциальной диагностики ВП и туберкулеза легких показана в исследова-

нии W. Niu и соавт. [58]. Сходные результаты демонстрируют Young Ae Kang и соавт. – уровни ПКТ достоверно различались при ВП и туберкулезе (0,514 нг/мл vs 0,029 нг/мл) [33].

ПКТ также позволял дифференцировать ВП с обострением ХОБЛ и бронхиальной астмы. При ВП уровень ПКТ составил 1,27 нг/мл, при обострении астмы – 0,03 нг/мл и ХОБЛ – 0,05 нг/мл [59].

Обострения ХОБЛ наблюдаются примерно у 20% больных и определяют заболеваемость, смертность, обращение за медицинской помощью и связанные с этим затраты. В отношении ценности ПКТ для диагностики обострения ХОБЛ единого мнения до сих пор нет. В актуальном иранском исследовании 2019 г. H. Vorsi и соавт. достоверным пороговым значением ПКТ для верификации обострения ХОБЛ без уточнения этиологии было 0,085 нг/мл (чувствительность 68%, специфичность 80%) [60], а в северо-индийской популяции уровень ПКТ в группе обострения ХОБЛ составлял  $1,3 \pm 0,77$  нг/мл [61]. D. Gao и соавт. оценили сравнительную ценность ПКТ, СРБ и уровня лейкоцитов для ранней диагностики обострения ХОБЛ. Концентрация ПКТ составила  $2,07 \pm 5,57$  нг/мл, высокочувствительного СРБ –  $3,66 \pm 3,95$  мг/л, причем разница с группой контроля была достоверной. ПКТ имел более высокую чувствительность, чем высокочувствительный СРБ и уровень лейкоцитов [62]. Значительный диапазон полученных результатов может быть обусловлен хронически текущим воспалением и постоянной колонизацией дыхательных путей у этих пациентов, а также популяционной гетерогенностью пациентов, их коморбидностью, что создает ограничения в интерпретации уровней ПКТ во время обострения ХОБЛ.

В отношении *этиологии обострений* упоминаемые ранее J. Daniels и соавт. показали, что ПКТ не являлся достаточно точным маркером бактериальной инфекции при обострениях ХОБЛ, поскольку пациенты с низкими значениями ПКТ в результате имели лучшие исходы при назначении антибиотиков [29]. Более того, раннее назначение антибиотиков ассоциировалось с улучшением исходов у пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, независимо от риска неудачи лечения [63]. Вероятно, тяжесть бактериальных инфекций дыхательных путей у некоторых пациентов с обострениями ХОБЛ недостаточна для того, чтобы индуцировать значительную продукцию ПКТ. В то же время в проспективном исследовании J.X. Wang и соавт. АБТ не имела преимуществ перед плацебо при обострении ХОБЛ с уровнем ПКТ  $< 0,1$  нг/мл [64]. Однако метаанализ 8 рандомизированных контролируемых исследований с включением 1376 пациентов с обострениями ХОБЛ показал, что ПКТ-контролируемая стратегия АБТ, как и при ВП, связана с меньшим количеством назначений антибиотиков и имела сходные эффективность и безопасность по сравнению со стандартной АБТ [65]. Кроме того, такая стратегия безопасно уменьшала чрезмерное применение антибиотиков, сокращала сроки госпитализации и общие затраты на одного пациента [66–68]. В другом метаанализе мы также найдем подтверждение влияния ПКТ-контролируемой терапии на первичные исходы (частоту назначения антибиотиков, смертность и клинический успех) [69].

*Прогностическая ценность* ПКТ при обострении ХОБЛ показана Y. Flattet и соавт., высокий уровень ПКТ в сочетании с возрастом и раком при госпитализации достоверно

ассоциировался с худшим прогнозом (отношение шансов 1,009) в отношении вторичного исхода – смерти [70]. А. Pazarli и соавт. оценили прогностическую ценность ПКТ в отношении потребности в неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) при тяжелых обострениях ХОБЛ. Средний уровень ПКТ у госпитализированных пациентов, получавших НВЛ, составил 0,36 нг/мл, в то время как у лиц, получавших лечение без НВЛ, – 0,15 нг/мл. Пороговое значение ПКТ для индикации потребности в НВЛ составило 0,10 нг/мл [71]. Прогноз неудачи НВЛ при тяжелых обострениях ХОБЛ оценивался J. Wang и соавт. Прогностический пороговый уровень ПКТ составил 0,31 нг/мл (чувствительность 83,3%, специфичность 83,7%). В сочетании с высокими уровнями СРБ и РаСО<sub>2</sub> получен комбинированный фактор (AUC 0,978), увеличивающий точность прогноза неэффективности НВЛ [72].

## Заключение

Неоднозначность полученных исследователями данных не позволяет пока достоверно судить о целесообразности рутинного применения ПКТ при обострениях ХОБЛ. Необходимо дальнейшее уточнение пороговых значений ПКТ, дифференцирующих бактериальные и другие причины обострений, полезности ПКТ для оптимизации АБТ и прогноза в ведении этих пациентов.

В заключение важно отметить, что основной рекомендацией отечественных и зарубежных экспертов является превалирование оценки клинического статуса над лабораторными показателями для определения тактики ведения пациентов с воспалительными заболеваниями органов дыхания.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

## Литература/References

- GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1459–544.
- World Health Report 2016. Health systems: improving performance. Annex table 3. 2016 World Health Organization. Geneva, Switzerland. [https://www.who.int/images/default-source/infographics/10-causes-2016-ru.png?sfvrsn=56e8d56c\\_2](https://www.who.int/images/default-source/infographics/10-causes-2016-ru.png?sfvrsn=56e8d56c_2)
- Chuchalin A., Khaltaev N, Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD* 2014; 9: 963–74.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации РРО и МАКМАХ, 2018. [www.antibiotic.ru](http://www.antibiotic.ru) [Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Vnebol'nichnaia pnevmonia. Klinicheskie rekomendatsii RRO i MAKMAKh, 2018. [www.antibiotic.ru](http://www.antibiotic.ru) (in Russian).]
- Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В. Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (11): 36–41. [Zaytsev A.A., Ovchinnikov Yu.V., Kondrateva T.V. Biological markers of inflammation in community-acquired pneumonia. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (11): 36–41 (in Russian).]
- Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735–46.
- Young B, Bauer S, Lamy O. Role of C-reactive protein in the diagnosis, prognosis and follow-up of community-acquired pneumonia. *Rev Med Suisse* 2010; 6 (269): 2068–70, 2072–3.
- Van der Meer V, Neven A et al. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ* 2005; 331 (7507): 26.
- Flanders S et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am J Med* 2004; 116: 529–35.
- Macfarlane J, Holmes W et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 2001; 56: 109–14.
- Almirall J, Bolibar I et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2004; 125: 1335–42.
- Castro-Guardiola A, Armengou-Arxé A et al. Differential diagnosis between community-acquired pneumonia and non-pneumonia diseases of the chest in the emergency ward. *Eur J Intern Med* 2000; 11: 334–9.
- Garcia Vazquez E, Martinez J et al. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 21: 702–5.
- Lehtomaki K. Clinical diagnosis of pneumococcal, adenoviral, mycoplasmal and mixed pneumonias in young men. *Eur Respir J* 1988; 1: 324–9.
- Krüger S, Ewig S, Papassotiropoulos J et al. CAPNETZ Study Group. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP: results from the German competence network CAPNETZ. *Respir Res* 2009; 10 (1): 65.
- España P, Capelastegui A et al. Population Study of Pneumonia (PSoP) Group. Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31 (12): 3397–405.
- Brink AJ, Van Wyk J et al. The role of appropriate diagnostic testing in acute respiratory tract infections: An antibiotic stewardship strategy to minimise diagnostic uncertainty in primary care. *S Afr Med J* 2016; 106 (6): 30–7.
- Agapakis D, Tsantilas D et al. Coagulation and inflammation biomarkers may help predict the severity of community-acquired pneumonia. *Respirology* 2010; 15 (5): 796–803.
- Hohenenthal U, Hurme S et al. Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15 (11): 1026–32.
- Bruns A, Oosterheert J et al. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 32: 726–32.
- Ruiz-González A, Falguera M et al. C-reactive protein for discriminating treatment failure from slow responding pneumonia. *Eur J Int Med* 2010; 21: 548–52.
- Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Чернов С.А., Кондратьева Т.В. Применение шкал оценки тяжести состояния больных внебольничной пневмонией у пациентов молодого возраста. *Военно-медицинский журн.* 2014; 335 (3): 31–8. [Zaitsev A.A., Ovchinnikov Yu.V., Chernov S.A., Kondrateva T.V. Vnenenienie shkal otsenki tiazhesti sostoiania bol'nykh vnebol'nichnoi pnevmoniei u patsientov mladogo vozrasta. *Voenna-meditsinskii zhurn.* 2014; 335 (3): 31–8 (in Russian).]
- Méndez R, Martínez R et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009; 64 (7): 587–91.
- Chalmers J, Singanayagam A. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008; 121: 219–25.
- Lobo S, Lobo F, Bota D et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123: 2043–9.
- Coelho L, Póvoa P et al. Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course. *Crit Care* 2007; 11 (4): 92.
- Woodhead M, Blasi F et al. New guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (6): 1–59.
- Chang C-H, Tsao K-C et al. Procalcitonin and C-reactive protein cannot differentiate bacterial or viral infection in COPD exacerbation requiring emergency department visits. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 767–74.
- Daniels JM, Schoorl M et al. Procalcitonin vs C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. *Chest* 2010; 138 (5): 1108–15.
- Adepoju VA. Can we use a biomarker to guide antibiotic treatment in severe COPD exacerbations? *Breathe (Sheff)* 2019; 15 (4): 353–5.
- Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А. Возможности С-реактивного белка в диагностике бактериальной инфекции и пневмонии у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. *Уральский мед. журн.* 2008; 13: 19–24. [Avdeev S.N., Baimakanova G.E., Zubairova P.A. Vozmozhnosti S-reaktivnogo belka v diagnostike bakterial'noi infektsii i pnevmonii u bol'nykh s obostreniem khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. *Ural'skii med. zhurn.* 2008; 13: 19–24 (in Russian).]
- Çolak A, Yılmaz C et al. Procalcitonin and CRP as Biomarkers in Discrimination of Community-acquired Pneumonia and Exacerbation of COPD. *J Med Biochem* 2017; 36 (2): 122–6.
- Young Ae Kang, Sung-Youn Kwon et al. Role of C-reactive protein and procalcitonin in differentiation of tuberculosis from bacterial community acquired pneumonia. *Korean J Intern Med* 2009; 24 (4): 337–42.
- Le Mouleec J, Jullienne A et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS* 1984; 167: 93–7.
- Becker K, Muller B et al. Calcitonin gene family of peptides. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Philadelphia: J.B Lippincott, 2001; p. 520–34.
- Bohoun C. A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med* 2000; 26 (S2): 146–7.
- Assicot M, Gendrel D, Carsin H et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341 (8844): 515–8.
- Моррисон В.В., Божедомов А.Ю. Значение определения концентрации прокальцитонина плазмы крови в диагностике септических состояний. *Саратовский науч.-мед. журн.* 2010; 6 (2): 261–7. [Morrison V.V., Bozhedomov A.Yu. Znachenie opredeleniia kontsentratsii prokal'tsitonina plazmy krovi v diagnostike septicheskikh sostoianii. *Saratovskii nauch.-med. zhurn.* 2010; 6 (2): 261–7 (in Russian).]
- Christ-Crain M, Opal S. Clinical review: The role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Crit Care* 2010; 14 (1): 203.
- Krüger S, Ewig S et al. CAPNETZ Study Group. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J* 2008; 31 (2): 349–55.

41. Upadhyay S, Niederman M. Biomarkers: What is Their Benefit in the Identification of Infection, Severity Assessment, and Management of Community-acquired Pneumonia? *Infect Dis Clin North Am* 2013; 27 (1): 19–31.
42. Horie M, Ugajin M et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Am J Med Sci* 2012; 343 (1): 30–5.
43. Tamura M, Watanabe M et al. Serial quantification of procalcitonin (PCT) predicts clinical outcome and prognosis in patients with community-acquired pneumonia (CAP). *J Infect Chemother* 2014; 2: 97–103.
44. Julián-Jiménez A, Timón Zapata J et al. Diagnostic and prognostic power of biomarkers to improve the management of community acquired pneumonia in the emergency department. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32 (4): 225–35.
45. Kim J, Seo J et al. Usefulness of plasma procalcitonin to predict severity in elderly patients with community-acquired pneumonia. *Tuberc Respir Dis* 2013; 74 (5): 207–14.
46. Ugajin M, Yamaki K et al. Predictive Values of Semi-Quantitative Procalcitonin Test and Common Biomarkers for the Clinical Outcomes of Community-Acquired Pneumonia. *Respir Care* 2014; 59 (4): 564–73.
47. Christ-Crain M, Stolz D et al. Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 84–93.
48. Long W, Deng X et al. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in low-risk outpatients with community-acquired pneumonia. *Respirology* 2011; 16 (5): 819–24.
49. Schuetz P, Suter-Widmer I et al. Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy and Hospitalisation in Patients with Lower Respiratory Tract Infections (ProHOSP) Study Group. Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2011; 37 (2): 384–92.
50. Albrich W, Dusemund F et al. ProREAL Study Team. Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in “real life”: an international, multicenter poststudy survey (ProREAL). *Arch Intern Med* 2012; 172 (9): 715–22.
51. Schuetz P, Müller B et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Evid Based Child Health* 2013; 8 (4): 1297–371.
52. Hui Li, Yi-Feng Luo et al. Meta-analysis and systematic review of procalcitonin-guided therapy in respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55 (12): 5900–6.
53. Sager R, Kutz A et al. Procalcitonin-guided Diagnosis and Antibiotic Stewardship Revisited. *BMC Med* 2017, 15 (1): 15.
54. Musher DM, Thorne AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2014; 371: 1619–28.
55. Self WH, Balk RA et al. Procalcitonin as a Marker of Etiology in Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 2017; 65 (2): 183–90.
56. Kamat IS, Ramachandran V et al. Low procalcitonin, community acquired pneumonia, and antibiotic therapy. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 496–7.
57. Metlay JP, Waterer GW et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200 (7): e45–e67.
58. Niu W, Wan Y, Li M et al. The diagnostic value of serum procalcitonin, IL-10 and C-reactive protein in community acquired pneumonia and tuberculosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 (24): 3329–33.
59. Bafadhel M, Clark T et al. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest* 2011; 139 (6): 1410–8.
60. Borsi H, Nia EP et al. Relationship between serum procalcitonin level and chronic obstructive pulmonary disease. *J Family Med Prim Care* 2019; 8 (2): 738–40.
61. Pandey S, Garg R et al. Serum Procalcitonin Levels in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients in North Indian Population. *Ann Afr Med* 2019; 18 (2): 103–7.
62. Gao D, Chen X et al. The levels serum procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein in the early diagnosis chronic pulmonary disease during acute exacerbation. *Exp Ther Med* 2017; 14 (1): 193–8.
63. Rothberg MB, Pekow PS et al. Antibiotic therapy and treatment failure in patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2010; 303 (20): 2035–42.
64. Wang JX, Zhang SM et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial. *Int J Infect Dis* 2016; 48: 40–5.
65. Li Z, Yuan X et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (32): e16775.
66. Van der Maas ME et al. Procalcitonin biomarker algorithm reduces antibiotic prescriptions, duration of therapy, and costs in chronic obstructive pulmonary disease: a comparison in the Netherlands, Germany, and the United Kingdom. *OMICS* 2017; 21 (4): 232–43.
67. Bremner DN, DiSilvio BE et al. Impact of procalcitonin guidance on management of adults hospitalized with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Gen Intern Med* 2018; 33 (5): 692–7.
68. Pantzaris ND, Spilioti DX et al. The Use of Serum Procalcitonin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: A Literature Review Update. *J Clin Med Res* 2018; 10 (7): 545–51.
69. Lin C, Pang Q. Meta-analysis and systematic review of procalcitonin-guided treatment in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J* 2018; 12 (1): 10–5.
70. Flattet Y, Garin N et al. Determining prognosis in acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 467–75.
71. Pazarli AC, Koseoglu H et al. Procalcitonin: Is it a predictor noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease? *J Res Med Sci* 201; 17 (11): 1047–51.
72. Wang J, Shang H et al. Procalcitonin, C-reactive protein, PaCO<sub>2</sub>, and noninvasive mechanical ventilation failure in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (17): e15171.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Кондратьева Татьяна Валерьевна** – канд. мед. наук, зав. пульмонологическим кабинетом ФГКУ «1586 ВКГ». E-mail: tanyakondratieva@mail.ru

**Зайцев Андрей Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., гл. пульмонолог Минобороны России, гл. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко», заслуженный врач РФ. E-mail: a-zaicev@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>

**Tatiana V. Kondrateva** – Cand. Sci. (Med.), 1586 Military Clinical Hospital. E-mail: tanyakondratieva@mail.ru

**Andrei A. Zaytsev** – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital. E-mail: a-zaicev@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.04.2020

# Особенности микоплазменной инфекции органов дыхания в клинической практике

Р.А. Бонцевич<sup>✉1</sup>, Т.Л. Субина<sup>1</sup>, В.А. Винюков<sup>1</sup>, А.А. Гаврилова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия;

<sup>2</sup>ООО «МАКСБелмед», Белгород, Россия

<sup>✉</sup>dr.bontsevich@gmail.com

## Аннотация

**Обоснование.** Заболевания респираторной системы, в которых этиологическим фактором выступают микроорганизмы рода *Mycoplasma*, имеют ряд важных особенностей: неспецифичность клинической картины, которая зачастую приводит к постановке неверного диагноза и, как следствие, неэффективности назначенных лечебных мероприятий, необходимость проведения с учетом микробиологических особенностей высокочувствительных методов исследования для точной верификации инфекционного агента, а также применение antimicrobных препаратов с наличием активности в отношении атипичных возбудителей.

**Описание клинического случая.** В статье приведены три клинических случая внегоспитальной пневмонии микоплазменной этиологии из практики врача-пульмонолога, два из которых посвящены внегоспитальной рентген-негативной пневмонии у детей, а третий отражает нетяжелое течение внегоспитальной перибронхиальной пневмонии у взрослого. Имеются данные о тактике ведения пациентов до обращения к врачу-пульмонологу. Во всех трех клинических случаях прослеживается тенденция к выделению основного и постоянного симптома, которым является кашель. При этом не имелось выраженных изменений лабораторных и инструментальных показателей. Из физикальных данных осмотра следует отметить, что значимые изменения коснулись исключительно аускультативной картины. Важную роль в диагностике сыграли методы иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции. Отмечается важность роли скученных, организованных коллективов в распространении возбудителя, в частности семьи. В лечении были применены antimicrobные препараты группы макролидов, на фоне которых было отмечено улучшение динамики состояния пациента.

**Заключение.** Микоплазменная инфекция органов дыхания обладает скудной клинической картиной, в которой важное место занимает кашель, а также требует иных, не относящихся к рутинным, способов диагностики и лечения. Данные обстоятельства определяют необходимость осторожности специалистов по отношению к ней, тщательности сбора анамнеза и проведения физикального осмотра, а также – знаний в области выбора antimicrobных препаратов в отношении терапии не только типичных возбудителей, но и атипичных.

**Ключевые слова:** респираторные инфекции, микоплазменная пневмония, атипичная пневмония, клинический случай, *Mycoplasma pneumoniae*.

**Для цитирования:** Бонцевич Р.А., Субина Т.Л., Винюков В.А., Гаврилова А.А. Особенности микоплазменной инфекции органов дыхания в клинической практике. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 40–45. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200081

Clinical Case

## Features of *Mycoplasma* infection of respiratory organs in clinical practice

Roman A. Bontsevich<sup>✉1</sup>, Tatyana L. Subina<sup>1</sup>, Vsevolod A. Vinyukov<sup>1</sup>, Anna A. Gavrilova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia;

<sup>2</sup>MAKSBelmed, Belgorod, Russia

<sup>✉</sup>dr.bontsevich@gmail.com

## Abstract

**Background.** Diseases of the respiratory system, in which the etiological factor is *Mycoplasma* microorganisms, have a number of important features: the non-specific clinical picture, which often leads to an incorrect diagnosis and, as a result, the inefficiency of prescribed medical measures, the need to conduct highly sensitive research methods taking into account the microbiological characteristics for accurate verification of the infectious agent, as well as the use of antimicrobial drugs with the presence of activity against atypical pathogens.

**Description of the clinical case.** The article presents three clinical cases of extrahospital pneumonia of *Mycoplasma* etiology from the practice of a pulmonologist: two of them are devoted to extrahospital R-negative pneumonia in children, and the third one reflects a mild course of extrahospital peribronchial pneumonia in adults. There are indications of patient management tactics prior to contacting a pulmonologist. In all three clinical cases, there is a tendency to highlight the main and permanent symptom, which is cough. At the same time, there were no pronounced changes in laboratory and instrumental indicators. From the physical data of the examination, it should be noted that significant changes only affected the auscultative picture. Enzyme-linked immunosorbent assay and polymerase chain reaction methods played an important role in diagnostics. The importance of the role of crowded, organized groups in the spread of the pathogen, in particular the family, is noted. In the treatment, antimicrobial drugs of the macrolide group were used, against which there was an improvement in the dynamics of the patient's condition.

**Conclusion.** *Mycoplasma* infection of the respiratory system has a poor clinical picture, in which an important place is occupied by cough, and also requires other, not related to routine, methods of diagnosis and treatment. These circumstances determine the need for alertness of specialists in relation to it, the thoroughness of collecting anamnesis and conducting a physical examination, as well as knowledge in the selection of antimicrobial drugs, not only in relation to the treatment of typical pathogens, but also atypical.

**Key words:** respiratory tract infections, *Mycoplasma pneumoniae*, atypical pneumonia, clinical case.

**For citation:** Bontsevich R.A., Subina T.L., Vinyukov V.A., Gavrilova A.A. Features of *Mycoplasma* infection of respiratory organs in clinical practice. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 40–45. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200081

## Введение

Группа инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания, вызываемая штаммами патогенного микроорганизма рода *Mycoplasma*, называется респираторным микоплазмозом. Наибольшее значение из данной категории имеет *Mycoplasma pneumoniae*. Возбудитель вызывает заболевания как верхних, так и нижних дыхательных путей и является представителем атипичной флоры [1].

В общемировом масштабе респираторный микоплазмоз составляет 10–16% всех случаев острых респираторных заболеваний. Необходимо учитывать, что каждые 3–7 лет

фиксируются эпидемические вспышки заболеваемости микоплазменной инфекцией, и именно в этот период доля респираторного микоплазмоза может достигать 30–40% [1, 2]. Примером подтверждения значимости данной патологии в общей структуре острых респираторных заболеваний может стать ситуация, сложившаяся в Российской Федерации в 2018 г.: было зафиксировано 77 очагов внебольничных пневмоний, возбудителем которых в 79,2% случаев являлась *M. pneumoniae* [3]. Стоит отметить, что учреждения дошкольного образования (дети от 3 до 6 лет) и школьные классы (дети старше 7 лет), где микоплазменная инфекция



регистрируется в 44,4 и 61,6% случаев соответственно, а также пожилые люди, изолированные коллективы (студенты, военнослужащие, семьи) имеют высокий риск вспышки микоплазменной инфекции [4–6].

Весомый вклад в значимость данной темы вносят индивидуальные характеристики возбудителя. Атипичность возбудителя, его внутриклеточная локализация, отсутствие клеточной стенки и, как следствие, невосприимчивость к  $\beta$ -лактамам антибиотикам, невысокая специфичность клинических проявлений, плохой рост на питательных средах – все это делает микоплазменную инфекцию часто упускаемой сотрудниками практического звена здравоохранения [1, 4, 7].

## Описание клинических случаев

### Клинический пример 1

15 января 2020 г. пациент С. (возраст 42 года) обратился на амбулаторный прием к терапевту. Больной предъявлял жалобы на «саднение» за грудиной, сухой, приступообразный кашель, провоцируемый разговором и холодным воздухом; на небольшой насморк, першение в горле, повышение температуры тела до  $37,7^{\circ}\text{C}$ , общую слабость и разбитость.

Из анамнеза заболевания известно, что пациент заболел 2 дня назад, в семье перед этим болели супруга и ребенок 3,5 года, посещающий детский сад. До настоящего осмотра диагностические и лечебные мероприятия не проводились.

*Комментарий.* Стоит отметить, что распространение возбудителя в семье очень характерно для микоплазменной инфекции [7, 8].

При физикальном осмотре врач отметил следующие изменения: субфебрилитет ( $37,1^{\circ}\text{C}$ ), инъекцию склер, гиперемии зева и увеличение миндалин до 1 ст. (сами миндалины рыхлые, чистые), в легких – дыхание везикулярное с жестким оттенком, хрипов нет, перкуторно – ясный легочный звук.

Диагноз: «Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Острый ларинготрахеит».

Было рекомендовано проведение клинического анализа крови. Назначенная терапия включала в себя: прием имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты (Ингавирин), полоскание горла раствором экстрактов календулы, ромашки и тысячелистника (Ротокан), орошение или санацию носа 1–2% солевым раствором, морской водой; ингаляции через небулайзер раствором амброксола и будесонида (Пульмикорт), инъекции раствора кальция глюконата внутривенно, прием лизоцима с пиридоксинам (Лизобакт) и терапию амоксициллином перорально в дозе 500 мг 2 раза в сутки.

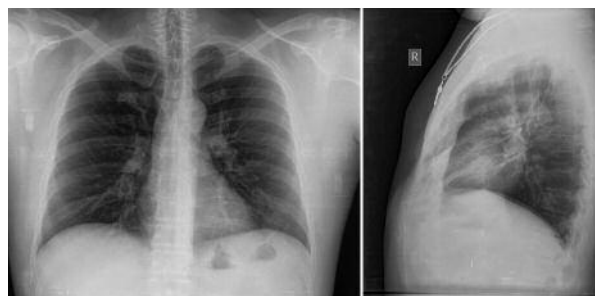
*Комментарий.* Не останавливаясь на неспецифической и симптоматической терапии ОРВИ, стоит отметить, что назначение антибактериального препарата (амоксициллин) при неосложненных формах ОРВИ, тем более в первые дни, является нерациональным, кроме того, препарат был назначен в неадекватной дозировке, что в подобных ситуациях расценивается как возможный предиктор селекции резистентной микрофлоры.

При повторном приеме 21 января у пациента сохранились жалобы на першение в горле и приступообразный кашель. При этом сухой характер кашля изменился на влажный, с отделением гнойно-слизистой мокроты, однако пациент отмечал, что с момента начала заболевания кашель стал беспокоить реже, повышения температуры не было. В клиническом анализе крови от 17.01.2020 не было выявлено отклонений от нормы.

*Комментарий.* Важно, что при микоплазменной инфекции кашель является характерной клинической чертой [6]. Вначале сухой, к концу 2-й недели болезни он обычно становится продуктивным, с выделением небольшого количества вязкой слизистой или слизисто-гнойной мокроты. Кашель сохраняется 1,5–3 нед и более [9].

Было продолжено следующее лечение: амброксол (Амбробене), ингаляции через небулайзер: ипратропия бромид +

Рис. 1. Рентгенограмма ОГК от 27.01.2020, пациент С., 42 года.



фенотерол (Беродуал), лизоцим + пиридоксин (Лизобакт) местно.

Пациент 27 января обратился на прием к врачу-пульмонологу по причине недостаточного клинического эффекта от назначенной ранее терапии. К жалобам пациента добавилась боль в правых отделах грудной клетки при глубоком вдохе и движениях рукой (отведения), а также имелись указания на гнойно-слизистый характер мокроты. При объективном осмотре было выявлено сохранение гиперемии в области зева, заложенности носа и температуры тела  $36,8^{\circ}\text{C}$ . Миндалины не увеличены. Претерпела изменения аускультативная картина: выслушивались полифонические рассеянные хрипы в умеренном количестве. Предварительный диагноз звучал так: острый бронхит, нетяжелое затяжное течение. Плеврит?

Пациенту были рекомендованы рентгенография органов грудной клетки (ОГК), клинический анализ крови, исследование С-реактивного белка (СРБ). Общий анализ крови (ОАК) и СРБ – без существенных изменений. На рентгенограмме ОГК от 27.01.2020 (рис. 1) в двух проекциях легкие без очаговых и инфильтративных теней. Легочный рисунок не изменен. Корни структурны, усилены в хвостовых отделах за счет сосудистого компонента. Синусы свободны. Контуры диафрагмы ровные. Тень сердца и аорты в пределах возрастной нормы.

Назначено лечение: ингаляции через небулайзер: ипратропия бромид + фенотерол, в связи с затяжным течением – ингаляции через небулайзер: N-ацетилцистеин + тиамфеникол (Флуимуцил-Антибиотик ИТ).

*Комментарий.* В ОАК зачастую отсутствуют маркеры воспаления, рентгенологические изменения в ряде случаев не соответствуют классическим «пневмическим» и могут быть представлены лишь усилением легочного рисунка и/или интерстициальным компонентом [8, 10]. Боль в грудной клетке расценена как вертеброгенная торакалгия на фоне имевшегося кашля.

К 3 февраля при повторном приеме отмечается несущественная динамика состояния пациента. Рекомендованное лечение принимал в полном объеме, но жалобы сохранялись. Объективная картина без положительной динамики: при сравнительной перкуссии легких выявляется небольшое притупление легочного звука в нижней доле слева и справа, аускультативно – дыхание с жестким оттенком, полифонические рассеянные хрипы в умеренном количестве, над областью притупления выслушиваются крепитирующие шумы. Температура тела  $37,0^{\circ}\text{C}$ .

На основании данных объективного осмотра выставлен диагноз: внегоспитальная рентген-негативная пневмония в нижних отделах легких, нетяжелое течение. Дыхательная недостаточность (ДН) 0 степени тяжести. Диагноз сопутствующий: вертеброгенная торакалгия справа (плеврит исключен по данным рентгенограммы ОГК).

*Комментарий.* Вариант малосимптомной пневмонии, при котором присутствуют физикальные признаки и отсутствуют рентгенологические, по В.П. Сильвестрову относится к клиническим малосимптомным пневмониям и

Рис. 2. Мультиспиральная КТ от 10.02.2020, пациент С., 42 года.



может также называться рентген-негативной [11]. Основанность диагноза в данном клиническом случае обусловлена наличием характерных патогномоничных признаков пневмонии, выявленных при объективном осмотре, и отсутствием специфических рентгенологических признаков.

С учетом эпидемической обстановки в регионе, а именно вспышки микоплазменной инфекции, назначены спиральная компьютерная томография (КТ) грудной клетки, а также анализ на выявление антител к *M. pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* методом иммуноферментного анализа (ИФА).

**Комментарий.** Метод ИФА является чувствительным в отношении возбудителя микоплазменной пневмонии наряду с полимеразной цепной реакцией (ПЦР) и культуральным методом исследования [7, 12, 13].

Лечение пациента пересмотрено, были внесены следующие изменения: джозамицин (Вильпрафен) 1,0 г 3 раза в день – до 10 дней, N-ацетилцистеин (АЦЦ) 200 мг 3 раза в день или по 600 мг 1 раз в день – 7–14 дней; для лечения вертеброгенной торакалгии – таблетки нимесулид (Нимесил, Найз) 0,1 г 1 раз в день – 5–7 дней, таблетки толперизон (Мидокалм) 0,15 г 2 раза в день – 1 нед.

**Комментарий.** С учетом данных о вспышке микоплазменной инфекции в регионе [3] и отсутствии эффекта от ранее назначенной терапии прием препарата джозамицин, обладающего активностью в отношении атипичных возбудителей [6, 14, 15], в том числе *M. pneumoniae*, целесообразен.

В состоянии пациента 6 февраля впервые отмечаются положительные изменения. Субъективно: количество отделяемой мокроты приобрело скудный характер, кашель умеренной интенсивности, боль в правых отделах грудной клетки уменьшилась. Объективный статус не претерпел существенных изменений: локальная крепитация в нижних отделах легких сохраняется.

Результат мультиспиральной КТ выявил усиление и деформацию бронхо-сосудистого рисунка. Бронхограммы воздушные. Справа в S10 видны мелкие уплотнения неправильной формы (вероятно, инфильтрация), расположенные перибронхиально (просветы бронхов сближены, стенки уплотнены, отдельные частично заполнены). Заключение: КТ-картина может соответствовать правосторонней нижнедолевой бронхопневмонии в стадии неполного разрешения (рис. 2, 3). Анализ ИФА выявил антитела – иммуноглобулины (Ig)M к *M. pneumoniae*.

К 11 февраля динамика положительная: мокрота слизистого характера, скудно отделяемая. Объективно: общее состояние удовлетворительное. Зев чистый. Аускультативно в легких – дыхание с жестким оттенком, полифонические рассеянные хрипы в небольшом количестве, локально в нижних отделах слева и справа – единичные крепитирующие шумы. Температура тела 36,5°C.

Рис. 3. Мультиспиральная КТ от 10.02.2020, пациент С., 42 года.



На основании имеющихся данных выставлен заключительный клинический диагноз: внегоспитальная перибронхиальная пневмония (вызванная *M. pneumoniae*) в нижних отделах справа, нетяжелое течение, фаза реконвалесценции. ДН 0. Диагноз сопутствующий: вертеброгенная торакалгия справа.

### Клинический пример 2

Пациент А., 12 лет, 05.02.2020 обратился с родителями на амбулаторный прием к пульмонологу. Со слов мамы, ребенок заболел остро неделю назад, когда в первые 2 сут болезни появились жалобы на температуру до 38,5°C, периодический кашель умеренной интенсивности с небольшим количеством слизисто-гноющей мокроты, выраженную слабость и утомляемость.

Из анамнеза заболевания также известно, что пациент был на приеме у педиатра по месту жительства, назначен амоксициллин (Флемоксин), эффект от лечения неполный. На рентгенограммах ОГК от 03.02.2020 легкие без видимой очаговой патологии. При объективном осмотре обращает на себя внимание аускультативная картина: выслушивается жесткое дыхание, в нижней доле слева – крепитирующие хрипы. В то же время перкуторный звук – ясный, легочный. Температура тела – 36,6°C.

На основании жалоб пациента, клинической картины заболевания, эпидемической обстановки в регионе и неэффективности амоксициллина выставленный диагноз звучал так: вероятная внегоспитальная рентген-негативная (атипичной природы/микоплазменная?) пневмония в нижней доле слева, нетяжелое течение, что предопределило назначение препарата с активностью к атипичной флоре, а именно джозамицина (Вильпрафен) 0,5 г 3 раза в день или по 0,75 г 2 раза в день – 5 дней, N-ацетилцистеина (АЦЦ или Флуимуцил) 200 мг 2 раза в день – 10 дней.

Пациенту были рекомендованы контрольная рентгенография грудной клетки, клинический анализ крови, СРБ, а также анализ на выявление антител к *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* методом ИФА.

К 10 февраля при повторном приеме отмечается положительная динамика состояния пациента. Жалобы претерпели изменения: кашель умеренной интенсивности с небольшим количеством слизистой, реже – слизисто-гноющей мокроты, слабость. Аускультативно над легкими выслушиваются дыхание с жестким оттенком, полифонические хрипы в умеренном количестве, локально в нижних отделах слева – крепитирующие шумы. Температура тела – 36,6°C.

В ОАК отсутствуют маркеры воспаления. СРБ в пределах нормы. Анализ ИФА выявил наличие антител IgM к *M. pneumoniae*, что позволило подтвердить предполагаемую атипичную природу пневмонии.

На рентгенограмме ОГК в двух проекциях от 10.02.2020 – легкие без видимой очаговой патологии. При наличии кли-

Рис. 4. Рентгенография ОГК от 10.02.2020, пациент А., 12 лет.



Рис. 5. Рентгенография ОГК от 10.02.2020, пациент А., 12 лет.



ники и лабораторных данных рентгенологическая картина может соответствовать бронхиту (рис. 4, 5).

К 14 февраля отмечается положительная динамика лечения пациента. Уменьшились объем и интенсивность жалоб: кашель стал беспокоить реже, с небольшим количеством слизистой мокроты. Общее состояние удовлетворительное. При аускультации – жесткое дыхание, на форсированном дыхании выслушиваются рассеянные полифонические хрипы в небольшом количестве, крепитаций нет. Температура тела – 36,6°C.

Пациенту рекомендовано сдать мазок (соскоб) из зева для проведения анализа методом ПЦР на обнаружение *M. pneumoniae*.

*Комментарий.* Диагностика с помощью ПЦР является информативным методом для выявления респираторных хламидиозов и микоплазмозов у больных с хроническим бронхитом и пневмониями, а также у носителей. Преимуществом ПЦР являются выявление самого возбудителя, а не антител к нему, высокая специфичность метода и универсальность [1, 9].

При ПЦР-диагностике от 14.02.2020 обнаружена ДНК *M. pneumoniae*.

К 21 февраля пациент жалоб не предъявляет. Динамика лечения положительная: отмечается клиническое выздоровление. Состояние пациента удовлетворительное. Над легкими выслушивается везикулярное дыхание. Температура тела 36,6°C. В связи с перенесенной пневмонией пациенту назначен однократный ввод вакцины Пневмовакс 23.

Результат контрольной ПЦР-диагностики (зев, соскоб) от 21.02.2020 у мамы и у ребенка положительны, что предполагает носительство в семье. С учетом желания родителей было принято решение провести эрадикацию: курс азитромицина (Сумамед) принимали все члены семьи в течение 3 дней. После этого отмечено окончательное исчезновение остаточных респираторных симптомов, повторный анализ ПЦР отрицательный.

### Клинический пример 3

Пациент 3, 12 лет, вместе с родителями обратился за помощью к врачу-пульмонологу 31.01.2020 с жалобами на продуктивный кашель умеренной интенсивности с небольшим количеством слизистой/слизисто-гноющей мокроты. Болеет 1,5 мес, до этого за последние полгода 2 раза госпитализировался для получения терапии в отношении внебольничной

Основная информация о госпитализациях пациента 3. 12 лет		
Данные	Сроки госпитализации	
	06.06.2019–28.06.2019	07.12.2019–18.12.2019
Жалобы при поступлении	Сухой кашель, одышка, слабость, повышение температуры тела	Сухой кашель, насморк, повышение температуры тела (39,5°C). Объективно были выявлены крепитирующие шумы справа
Динамика лабораторных показателей (ОАК)	Не выявлено значимых изменений, кроме СОЭ 25 мм/ч	07.12.2019 – лейкоцитоз $21 \times 10^9/\text{л}$
ИФА	Не проводился	Отрицательно на анти- <i>M. pneumoniae</i> IgM
Рентгенологическое заключение	06.06.2019 – правосторонняя полисегментарная пневмония 20.06.2019 – легочный рисунок усилен, сохраняется перибронхиальная инфильтрация в нижней доле справа 27.06.2019 – легочный рисунок в нижней доле справа сгущен	07.12.2019 – правосторонняя полисегментарная S9–10 пневмония 17.12.2019 – легочные поля прозрачны, патологических теней нет
Бактериальный посев	Много слизи, значимых микроорганизмов не обнаружено	Много слизи, значимых микроорганизмов не обнаружено
Препараты, использованные при терапии	Цефтриаксон, цефиксим, азитромицин и другие симптоматические препараты	Цефтриаксон, азитромицин, а также симптоматические препараты
Диагноз клинический основной	Внебольничная правосторонняя полисегментарная пневмония средней степени тяжести, ДН 1	Внебольничная правосторонняя полисегментарная S9–10 пневмония средней степени тяжести, ДН 0
Состояние при выписке	Удовлетворительное, скудная крепитация справа в нижних отделах	Выписан с выздоровлением

пневмонии. Основная информация о ходе его предшествующего лечения кратко систематизирована в таблице.

Из данных объективного осмотра стоит отметить относительно удовлетворительное состояние больного, температуру тела 36,7°C, затруднение носового дыхания. Аускультативные изменения представлены жестким дыханием, рассеянными полифоническими, преимущественно влажными и крепитирующими хрипами над правым легким в средней и нижней доле. Голосовое дрожание не изменено. Над легкими: перкуторно – легочный звук.

Основной диагноз: внегоспитальная перибронхиальная пневмония (вероятно атипичной этиологии) в нижней доле справа, нетяжелое течение. Осложнения основного: ДН 0.

Пациенту были рекомендованы проведение ИФА на обнаружение антител к *M. pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, как IgM, так и IgG. Спиральная КТ ОГК выполнена 31.01.2020: КТ-картина нижнедолевой правосторонней бронхопневмонии (рис. 6, 7). В качестве этиотропной терапии был назначен джозамицин.

*Комментарий. Назначение джозамицина и ИФА на выявление антител к основным возбудителям атипичной пневмонии является логически обоснованным, учитывая анамнез заболевания пациента, а также неполную эффективность ранее принятых мер и локальную эпидемиологическую обстановку.*

Отмечаются положительные изменения состояния пациента 3 февраля: аускультативно выслушивается жесткое дыхание, количество хрипов уменьшилось. Температура тела 36,6°C. Из назначенных на прошлом приеме исследований ИФА оказался положительным: выявлены IgG и IgM к *M. pneumoniae*.

На повторном приеме 7 февраля пациент активно жалоб не предъявляет, динамика положительная. Данные объективного осмотра претерпели изменения: зев чистый, физиологической окраски, аускультативно выслушивается жесткое дыхание, справа над средней долей и больше над нижней долей, в которой имеет место незначительное количество мелкопузырчатых хрипов; температура тела 36,6°C.

Основной диагноз: внегоспитальная микоплазменная (подтвержденная – антитела IgM) перибронхиальная пневмония в нижней доле справа, нетяжелое течение. ДН 0.

В рекомендациях по плану лечения значится симптоматическая терапия, курс антибиотика (джозамицин) закончен. Назначена вакцинация вакциной Пневмовакс 23 на следующий прием (14.02.2020).

На следующем осмотре пациента патологических изменений в объективном статусе не отмечено, была проведена вакцинопрофилактика. Заключительный клинический диагноз звучал как перенесенная внегоспитальная микоплазменная (подтвержденная – антитела IgM) перибронхиальная пневмония в нижней доле справа, нетяжелое течение. ДН 0. Из рекомендаций стоит отметить важность для пациента избегания скученных коллективов, а при необходимости нахождения в них (что зачастую неизбежно) стараться чаще проветривать помещения, поскольку изолированные коллективы являются фактором риска распространения микоплазменной инфекции.

## Обсуждение

Так, при подозрении на микоплазменную инфекцию врачам терапевтического профиля следует обратить внимание на ее следующие ключевые особенности:

1. Распространение в замкнутых, организованных коллективах.
2. Поражение как детских и пожилых, так и взрослых категорий населения.
3. Схожесть клинических симптомов с таковыми при ОРВИ.
4. Возможное отсутствие значимых изменений результатов лабораторных и инструментальных исследований.

Рис. 6. Снимок мультиспиральной КТ от 31.01.2020, пациент 3., 12 лет.



Рис. 7. Снимок мультиспиральной КТ от 31.01.2020, пациент 3., 12 лет.



5. Этиологическая терапия препаратами, обладающими активностью в отношении атипичной флоры, преимущественно макролидами – в детском возрасте, макролидами, фторхинолонами и тетрациклинами – во взрослом.
6. Для верификации этиологии заболевания необходимость применения специфических методов диагностики – антитела крови, ПЦР-диагностика мазков (соскобов) зева или мокроты, – не являющихся рутинными в повседневной практике.

## Заключение

Можно сделать вывод, что данная проблема актуальна, достаточно часто встречается, иногда – в виде региональных вспышек, требует более пристального внимания медицинских работников. Понимание возрастных, микробиологических, клинических особенностей респираторного микоплазмоза необходимо для эффективной этиологической диагностики и имеет решающее значение для выбора рациональной терапии данной группы заболеваний.

## Согласие пациента

Персональная информация пациентов не разглашается (ФИО не указывается). Устное согласие от всех получено. Этические принципы проведения медицинских исследований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с участием людей в качестве субъектов исследования соблюдены.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

#### Литература/References

1. Зайцева С.В., Застрохина А.К., Муртазаева О.А. Микоплазменная инфекция у детей (обзор литературы). *PMJ*. 2017; 5: 327–34. <https://elibrary.ru/item.asp?id=30081435> [Zaitseva S.V., Zastrozhina A.K., Murtazaeva O.A. Mycoplasma infection in children (literature review). *RMJ*. 2017; 5: 327–34. <https://elibrary.ru/item.asp?id=30081435> (in Russian)]
2. Waites KB, Talkington DF. Mycoplasma pneumoniae and Its Role as a Human Pathogen. *Clinical Microbiology Rev* 2004; 17 (4): 697–728. DOI: 10.1128/CMR.17.4.697-728.2004
3. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году». 2019. <https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf> [Gosudarstvennyi doklad "O sostoianii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiiya naseleniia v Rossiiskoi Federatsii v 2018 godu". 2019. <https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf> (in Russian).]
4. Спичак Т.В. Лекция: Респираторная микоплазменная инфекция у детей: насколько мы продвинулись в решении проблем? *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского*. 2015; 94 (6): 128–33. <https://cyberleninka.ru/article/n/respiratornaya-mikoplazmennaya-infektsiya-u-detej-naskolko-my-prodvinulis-v-reshenii-problem/viewer> [Spichak T.V. Lektsiia: Respiratornaia mikoplazmennaiia infektsiia u detei: naskol'ko my prodvinulis' v reshenii problem? *Pediatriia. Zhurn. im. G.N. Speranskogo*. 2015; 94 (6): 128–33. <https://cyberleninka.ru/article/n/respiratornaya-mikoplazmennaya-infektsiya-u-detej-naskolko-my-prodvinulis-v-reshenii-problem/viewer> (in Russian).]
5. Проект клинических рекомендаций Российского респираторного общества по внебольничной пневмонии. 2018. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Proekt klinicheskikh rekomendatsii Rossiiskogo respiratornogo obshchestva po vnebol'nicnoi pnevmonii. 2018. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (in Russian).]
6. Фещенко Ю.И., Перцева Т.А., Киреева Т.В. и др. Внегоспитальная пневмония: этиологические и клинические особенности, диагностика и лечение. Методическое пособие. Киев, 2007; с. 11, 25–30. [Feshchenko Iu.I., Pertseva T.A., Kireeva T.V. et al. Vnegospital'naia pnevmoniia: etiologicheskie i klinicheskie osobennosti, diagnostika i lechenie. Metodicheskoe posobie. Kiev, 2007; s. 11, 25–30. (in Russian).]
7. Sharma L, Losier A, Tolbert T et al. Pneumonia Updates on Legionella, Chlamydia, and Mycoplasma Pneumonia. Author manuscript. *Clinics Chest Medicine* 2017; 38 (1): 45–58. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.11.011>
8. Рачина С.А. и др. Атипичные возбудители внебольничной пневмонии: от эпидемиологии к особенностям лечения и диагностики. *Практическая пульмонология*. 2016; 2: 20–8. <https://elibrary.ru/item.asp?id=27187205&> [Rachina S.A. i dr. Atipichnye vzbuditeli vnebol'nicnoi pnevmonii: ot epidemiologii k osobennostiam lecheniia i diagnostiki. *Prakticheskaiia pul'monologiiia*. 2016; 2: 20–8. <https://elibrary.ru/item.asp?id=27187205&> (in Russian).]
9. Архипов Г.С., Архипова Е.И., Сулейманова М.А., Алхасова А.М. Микоплазменная инфекция (актуальность, проблемы, диагностика, лечение). В кн.: *Актуальные вопросы фундаментальной, клинической медицины и фармации. Сборник научных статей по материалам научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию Института медицинского образования Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого*. Под ред. В.Р.Вебера, Р.А.Сулиманова. 2018; с. 214–7. <https://elibrary.ru/item.asp?id=37060775> [Arkhipov G.S., Arkhipova E.I., Suleimanova M.A., Alkhasova A.M. Mikoplazmennaiia infektsiia (aktual'nost', problemy, diagnostika, lechenie). V kn.: *Aktual'nye voprosy fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii. Sbornik nauchnykh statei po materialam nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posviashchennoi 25-letiiu Instituta meditsinskogo obrazovaniia Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta imeni Iaroslava Mudrogo*. Pod red. V.R.Vebera, R.A.Sulimanova. 2018; p. 214–7. <https://elibrary.ru/item.asp?id=37060775> (in Russian).]
10. Рачина С.А., Бобылев А.А., Козлов Р.С. и др. Особенности внебольничной пневмонии, вызванной Mycoplasma pneumoniae: обзор литературы и результаты собственных исследований. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2013; 15 (1): 4–13. <https://elibrary.ru/item.asp?id=18871297> [Rachina S.A., Bobylev A.A., Kozlov R.S. i dr. Osobennosti vnebol'nicnoi pnevmonii, vyzvannoi Mycoplasma pneumoniae: obzor literatury i rezul'taty sobstvennykh issledovani. *Klin. mikrobiologiiia i antimikrobnaiia khimioterapiia*. 2013; 15 (1): 4–13. <https://elibrary.ru/item.asp?id=18871297> (in Russian).]
11. Окорков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Т. 3. Диагностика болезней органов дыхания. М.: Медицинская литература, 2000; с. 178–9. [Okorokov A.N. Diagnosis of diseases of internal organs. V. 3. Diagnosis of respiratory diseases. Moscow: Meditsinskaiia literatura, 2000; p. 178–9. (in Russian).]
12. Синопальников А.И. Атипичные возбудители и атипичная пневмония. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2010; 3: 10–5. <https://elibrary.ru/item.asp?id=15280538> [Sinopal'nikov A.I. Atipichnye vzbuditeli i atipichnaia pnevmoniia. *Atmosfera. Pul'monologiiia i allergologiiia*. 2010; 3: 10–5. <https://elibrary.ru/item.asp?id=15280538> (in Russian).]
13. Перцева Т.А., Дмитриченко В.В., Плеханова О.В. Клинически значимые возбудители инфекций дыхательных путей. Конспект врача-клинициста и микробиолога. Часть 5. Микоплазма. Хламидия. Легионелла. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2007; 3 (8). <https://kiai.com.ua/ru-issue-article-97/Klinicheski-znachimye-vzbuditeli-infektsiy-dyhatelnyh-putej-Konspekt-vracha-klinicista-i-mikrobiologa-Chast-Mikoplazma-Hlamidiya-Legionella> [Pertseva T.A., Dmitrichenko V.V., Plekhanova O.V. Klinicheski znachimye vzbuditeli infektsii dyhatel'nykh putei. *Konspekt vracha-klinicista i mikrobiologa. Chast 5. Mikoplazma. Hlamidiia. Legionella. Klinichna immunologiiia. Alergologiiia. Infektoologiiia*. 2007; 3 (8). <https://kiai.com.ua/ru-issue-article-97/Klinicheski-znachimye-vzbuditeli-infektsiy-dyhatelnyh-putej-Konspekt-vracha-klinicista-i-mikrobiologa-Chast-Mikoplazma-Hlamidiya-Legionella> (in Russian).]
14. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Джозамицин (Вильпрафен). <http://grls.rosminzdrav.ru> [Instruktsiia po primeneniiu lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia Dzhozamitsin (Vil'prafen). <http://grls.rosminzdrav.ru> (in Russian).]
15. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010; 12 (3): 186–225. [Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Strachunskii L.S. i dr. Vnebol'nicnaia pnevmoniia u vzroslykh: prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike. *Klin. mikrobiologiiia i antimikrobnaiia khimioterapiia*. 2010; 12 (3): 186–225. (in Russian).]

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Бонцевич Роман Александрович** – канд. мед. наук, доц. каф. фармакологии и клинической фармакологии НИУ БелГУ, врач-пульмонолог, терапевт клиники «Любимый доктор». E-mail: [dr.bontsevich@gmail.com](mailto:dr.bontsevich@gmail.com); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9328-3905>

**Субина Татьяна Леонидовна** – студент Медицинского института НИУ БелГУ. E-mail: [tatyana\\_subina@mail.ru](mailto:tatyana_subina@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1153-0256>

**Виноков Всеволод Андреевич** – студент Медицинского института НИУ БелГУ. E-mail: [vinukov.vsevolod@mail.ru](mailto:vinukov.vsevolod@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3210-7737>

**Гаврилова Анна Андреевна** – аспирант каф. фармакологии и клинической фармакологии НИУ БелГУ, врач-терапевт многопрофильной поликлиники «Гармония здоровья» ООО «МАКСБелмед». E-mail: [g.anna@yandex.ru](mailto:g.anna@yandex.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-5165>

**Roman A. Bontsevich** – Cand. Sci. (Med.), Belgorod State National Research University. E-mail: [dr.bontsevich@gmail.com](mailto:dr.bontsevich@gmail.com); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9328-3905>

**Tatyana L. Subina** – student, Belgorod State National Research University. E-mail: [tatyana\\_subina@mail.ru](mailto:tatyana_subina@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1153-0256>

**Vsevolod A. Vinukov** – student, Belgorod State National Research University. E-mail: [vinukov.vsevolod@mail.ru](mailto:vinukov.vsevolod@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3210-7737>

**Anna A. Gavrilova** – graduate student, Belgorod State National Research University, MAKSBelmed. E-mail: [g.anna@yandex.ru](mailto:g.anna@yandex.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-5165>

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.04.2020

# Хронический бронхит: фармакотерапевтический фокус на гиперсенситивный компонент кашля

И.Л. Клячкина✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия  
✉formozailk2012@yandex.ru

## Аннотация

Хронический продуктивный кашель считается маркером заболеваний нижних дыхательных путей, таких как хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь. В патогенезе хронического бронхита ярко просматриваются симптомы нарушения мукоцилиарного клиренса (вязкость бронхиального секрета, затруднения экспекторации, нарушение активности реснитчатого эпителия). В то же время доказано, что в патогенезе хронического кашля играет большую роль гиперсенситивный компонент, развивающийся вследствие повышенной чувствительности периферических и центральных компонентов кашлевого рефлекса. Лечение кашля, развившегося в результате мультифакторного патогенеза, представляет большие проблемы, так, возникает необходимость в назначении и мукоактивных препаратов, и препаратов, непосредственно воздействующих на повышенную чувствительность к кашлю (противокашлевых препаратов). Однако известный нам препарат – фиксированная комбинация сальбутамола, бромгексина, гвайфенезина (Аскорил) – показал свою эффективность при лечении продуктивного кашля у больных с хроническими респираторными заболеваниями, позволив решить все поставленные задачи.

**Ключевые слова:** продуктивный влажный кашель, гиперсенситивный кашлевой синдром, Аскорил, хронический бронхит.

**Для цитирования:** Клячкина И.Л. Хронический бронхит: фармакотерапевтический фокус на гиперсенситивный компонент кашля. Consilium Medicum. 2020 (22); 3: 46–54. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200055

## Review

# Chronic bronchitis: pharmacotherapeutic focus on cough hypersensitivity component

Irina L. Klyachkina✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
✉formozailk2012@yandex.ru

## Abstract

Chronic productive cough is considered a marker of lower respiratory tract disorders such as chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, and bronchiectasis. Chronic bronchitis pathogenesis includes prominent symptoms of muco-ciliary clearance disturbance (bronchial mucous viscosity, expectorations disorders, ciliated epithelium activity disorders). In the meantime it was shown that in chronic cough pathogenesis hypersensitive component that develops in consequence of increased sensitivity of peripheral and central components of coughing reflex plays an essential role. Treatment of cough that developed as a result of multifactorial pathogenesis is of concern. For example it requires using mucoactive therapy and medications that directly influence increased sensitivity to cough (anti-tussive medications). A well known medication that is a fixed combination of salbutamol, bromhexine, and guaiphenesine (Ascoril) has shown its effectiveness in treatment of productive cough in patients with chronic respiratory disorders allowing solve all formulated problems.

**Key words:** productive cough, cough hypersensitivity syndrome, Ascoril, chronic bronchitis.

**For citation:** Klyachkina I.L. Chronic bronchitis: pharmacotherapeutic focus on cough hypersensitivity component. Consilium Medicum. 2020 (22); 3: 46–54. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200055

Кашель является жизненно важным защитным рефлексом, предотвращающим аспирацию и увеличивающим клиренс дыхательных путей (ДП). Представление о том, что кашель является одним из ведущих механизмов защиты ДП, находит отражение в современных определениях, которые с минимальными отличиями перекочевывают из публикации в публикацию. Согласно одному из наиболее популярных определений кашель – «рефлекторный акт, играющий большую роль в самоочищении ДП как от инородных тел, попавших извне, так и от эндогенно образовавшихся продуктов (слизь, кровь, гной, продукты тканевого распада)» [1]. Острый и хронический продуктивный кашель, влажный, сопровождающийся экспекторацией мокроты, является важнейшим симптомом, позволяющим диагностировать такие нозологические формы, как острый бронхит (ОБ), хронический бронхит (ХБ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхоэктатическая болезнь.

Для защиты ДП от воздействия неблагоприятных факторов внешней среды в процессе онтогенеза были сформированы защитные механизмы. Первым этапом очищения трахеобронхиальной системы является мукоцилиарный клиренс (МЦК), который состоит из реснитчатых клеток и желез, продуцирующих бронхиальную слизь – БС (подслизистых, бокаловидных, клеток Клара). Секреторные клетки

продуцируют БС, основными компонентами которой являются муцины – Мус-5В (необходим для осуществления базального МЦК) и Мус-5АС (его секреция увеличивается в ответ на внешние воздействия), сурфактант. В норме БС состоит из двух фаз – жидкой части (золя) и плотной, состоящей из муцинов (геля). Формирование этих двух фаз во многом обусловлено достаточным количеством сурфактанта, обеспечивающего скольжение БС по поверхности слизистой оболочки (СО) ДП. Альвеолярный сурфактант продуцируется пневмоцитами 2-го типа, а бронхиальный – клетками Клара.

Первой реакцией на ингаляцию аэрополлютантов является гиперсекреция вязкой БС, направленная на защиту СО ДП. До определенного времени этот процесс носит защитный, саногенный характер, но со временем превращается в свою противоположность, резко нарушая работу реснитчатого эпителия. Патогенез нарушений МЦК при заболеваниях нижних ДП носит многофакторный характер. Прежде всего это оксидативный стресс, развивающийся в результате воздействия экзогенных аэрополлютантов (в том числе табачного дыма). Оксидативный стресс способствует развитию воспалительного процесса с привлечением нейтрофилов и макрофагов. Превращение нормальной БС в патологическую происходит в результате ряда механизмов, которые изменяют ее гидратацию и биохимические состав-

ляющие, включая аномальную секрецию хлорида натрия и воды, повышенную продукцию муцинов, инфильтрацию БС нейтрофилами, макрофагами, полиморфноядерными лейкоцитами, другими провоспалительными клетками и бронховаскулярную проницаемость. Таким образом, активность реснитчатого эпителия нарушается как за счет увеличенной вязкости БС, так и за счет непосредственного воздействия на них свободных радикалов и аэрополлютантов, развития воспаления СО ДП. Увеличение слизиобразования сопровождается также снижением антибактериальной и противовирусной активности БС за счет уменьшения в ней концентрации иммуноглобулина А, интерферона, лактоферрина и лизоцима.

Увеличение секреции вязкой БС, уменьшение продукции сурфактанта приводят к исчезновению двухфазности БС, разделения на фракции золь–гель, увеличению адгезивности БС, прилипанию ее к поверхности СО ДП. Перистальтические движения мелких бронхов и бронхиол не в состоянии обеспечить адекватный дренаж в таких условиях, чему способствует и отсутствие рецепторов кашлевого рефлекса (РКР) в этих отделах ДП. Это обуславливает вовлечение малых ДП в патогенез клинической симптоматики у пациентов с ХОБЛ. Таким образом, хронические воспалительные заболевания нижних ДП, такие как ХБ/ХОБЛ, бронхоэктатическая болезнь, характеризуются развитием дисфункции МЦК с последующим развитием влажного кашля [2].

Чаще всего гиперпродукция БС сопровождается экспекторацией (откашливанием) мокроты. Мокрота – это БС, которая в полости рта смешивается со слюной. Как правило, большинство врачей связывают воедино два понятия – продуктивный кашель и наличие мокроты. Однако в данной ситуации понятие «влажный кашель» подменяется термином «продуктивный кашель». Собственно, понятие «продуктивный кашель» определяется гиперпродукцией вязкой БС и клинически проявляется в виде влажного кашля. Отсюда следует, что продуктивным называется кашель, который развивается при инфекционном/неинфекционном воспалении нижних ДП, сопровождающемся гиперпродукцией БС и/или нарушениями МЦК.

В то же время гиперпродукция БС далеко не всегда является отделением мокроты (рис. 1). Это свидетельствует о неэффективности (несостоятельности) продуктивного кашля, не выполняющего присущую ему дренажную функцию [3]. В ряду причин, объясняющих этот противоречивый феномен, следует указать:

1. Недостаточно выраженный кашлевой рефлекс: недостаточная моторика бронхов и недостаточная «подача» мокроты в зону кашлевого рефлекса; снижение возбудимости кашлевого центра, что зависит от возраста (грудные дети, старики) или может быть связано с интоксикацией (гиперкапния, токсическое угнетение центральной нервной системы при инфекциях), а также может наблюдаться во время наркоза, глубокого сна; снижение чувствительности рецепторов в бронхах – местная анестезия (например, парами ментола), дегенерация нервных окончаний в результате хронического воспаления.

2. Слишком большая вязкость мокроты.
3. Малая мощность воздушной струи во время кашлевого толчка, обусловленная ригидностью грудной клетки, малой податливостью легких или, чаще всего, нарушениями бронхиальной проходимости.
4. Недостаточно глубокое дыхание (продвижение секрета в бронхах пропорционально глубине).

Нарушение МЦК включает следующий этап защиты ДП – кашлевой рефлекс, который компенсирует нарушения МЦК.

Рефлекторная дуга кашлевого рефлекса состоит из 5 частей [4]: кашлевой рефлекс обычно формируется стимуляцией РКР, в частности TRPV1, TRPA1, TRPV4, ASIC, P2X3, которые являются окончаниями афферентных нервов (например, *nervus vagus*) в СО ДП. В качестве стимулов могут быть различные химические и механические раздражители, такие как медиаторы воспаления, брадикинин, субстанции Р, простагландин Е<sub>2</sub>, никотин, аденозин и серотонин, а также активаторы ионных каналов. Затем импульс по афферентным нервам (ветви *n. vagus*, тройничного, языкоглоточного, верхнего гортанного нервов) направляется в продолговатый мозг (центр кашлевого рефлекса). Возникающий при раздражении рефлексогенных зон импульс передается через афферентные волокна в кашлевой центр, расположенный в продолговатом мозге. Рефлекторная дуга замыкается эфферентными волокнами возвратного гортанного, диафрагмального и спинномозговых нервов, идущих к органам-эффекторам (диафрагма, абдоминальные, межреберные мышцы, мышцы спины, мышцы гортани и верхних ДП). Система характеризуется выраженной избыточностью, пластичностью и адаптацией [5].

Кашель может быть вызван чрезмерной стимуляцией нормального кашлевого рефлекса. Хотя хронический кашель (ХК) может быть симптомом широкого спектра заболеваний, становится все более очевидным, что большинство взрослых пациентов, предъявляющих в качестве основной жалобы ХК, имеют одинаковую клиническую картину [6]. Они часто жалуются на повышенную чувствительность к вдыханию раздражителей окружающей среды (например, духи, отбеливатели и холодный воздух), которые приводят к ощущениям щекотки/раздражения в горле и позыву к кашлю, т.е. признаки, указывающие на повышенную чувствительность нейронных путей, опосредующих кашель [7]. Уже давно известно, что развитие воспалительного процесса СО ДП при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) заметно увеличивает чувствительность РКР, которая угасает при купировании воспаления [8, 9]. Дальнейшие многочисленные исследования показали, что как острый кашель, так и ХК развиваются в результате повышенной чувствительности рецепторных окончаний *n. vagus*, т.е., по сути, являются проявлением синдрома повышенной чувствительности к кашлю. Кроме того, эпидемиологические исследования продемонстрировали явное преобладание женщин (2/3) среди пациентов, страдающих ХК. Пик заболеваемости женщин приходится на 5–6-е десятилетия жизни [10]. Эти наблюдения привели к созданию концепции синдрома гиперчувствительного кашля, который принимается в качестве диагноза с выделением различных фенотипов, в зависимости от типа и локализации воспалительного процесса [11].

Об этом же свидетельствует и описание значительного эффекта на гиперчувствительность *n. vagus* безрецептурного «отхаркивающего» препарата гвайфенезина [12]. Патфизиологическая основа ХК в настоящее время все больше увязывается с усилением афферентных путей кашлевого рефлекса как на периферическом, так и на центральном уровнях [13, 14]. Однако еще недостаточно изучена взаимозависимость между продуктивным кашлем и синдромом гиперчувствительности кашлевого рефлекса, хотя для острого кашля при ОРВИ эта проблема как будто бы решена – лечение сухого и влажного кашля может быть одинаковым [15].

**Рис. 1. Взаимосвязь продуктивного/непродуктивного и влажного/сухого кашля.**

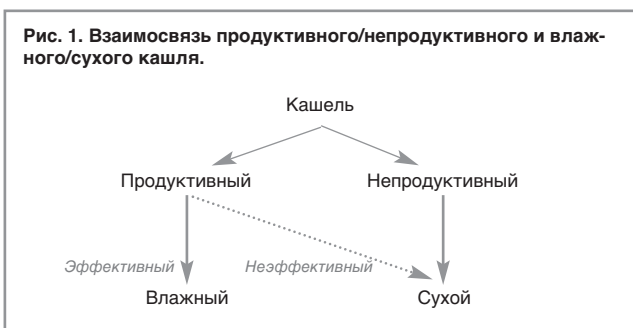


Рис. 2. Химическая структура бромгексина – N-(2-амино-3,5-дибромбензил)-N-метилциклогексамина.

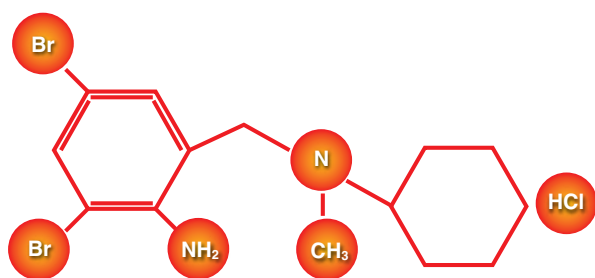


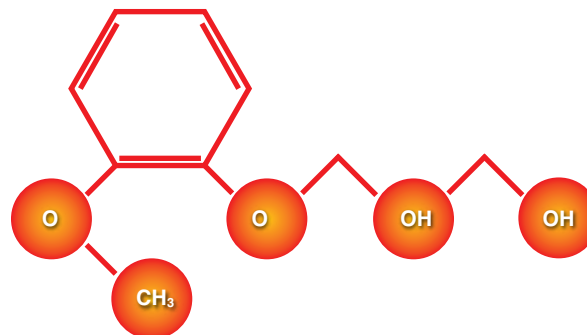
Рис. 3. *Adhatoda vasica*.



Рис. 4. *Guaiacum officinale* L.



Рис. 5. Химическая структура гвайфенезина – glyceryl quaiacolate.



Именно многообразие и взаимосвязь патогенетических механизмов развития кашля при ХОБЛ определяют необходимость применения одновременно нескольких препаратов:

- Для восстановления МЦК необходимо уменьшать вязкость БС, снижать секрецию нейтральных муцинов, способствовать экспекторации, нередко требуется назначение нескольких мукоактивных препаратов (МАП) – экспекторантов (например, гвайфенезин), мукокинетиков (бромгексин), муколитиков (ацетилицистеин), мукорегуляторов (карбоцистеин).
- Сопутствующая гиперреактивность ДП и зачастую развивающаяся бронхиальная обструкция требует назначения бронхолитических средств, таких как сальбутамол.
- При гиперсенситивном кашлевом синдроме требуются противокашлевые препараты, например кодеин или декстрометорфан. Подавление кашля с помощью этих препаратов может задерживать экспекторацию, что особенно опасно для больных с ХБ/ХОБЛ, бронхоэктатической болезнью.

Решение этих задач ставит в тупик, поскольку требует применения взаимоисключающих препаратов. При этом известно, что за последние 30–40 лет не было зарегистрировано ни одного нового препарата, соответствующего этим целям.

Необходимость одновременного приема нескольких лекарственных препаратов, требующих определенного режима приема (одновременно или отдельно, до или после еды и т.д.), заметно снижает комплаентность больных. Для исключения полипрагмазии желательнее применение ком-

бинированных препаратов, что позволяет уменьшить количество и кратность приема лекарственных средств. В настоящее время в программе лечения заболеваний органов дыхания все чаще используются фиксированные комбинации лекарственных средств. Среди них одной из наиболее эффективных является фиксированная комбинация сальбутамола, бромгексина и гвайфенезина – Аскорил (сироп, таблетки; «Гленмарк», Индия).

При изучении фармакодинамики компонентов Аскорила мы обнаруживаем, что бронхолитик сальбутамол, мукокинетик и муколитик бромгексин и экспекторант гвайфенезин в комбинации способны решить все поставленные задачи.

Сальбутамол – селективный  $\beta_2$ -агонист, оказывает бронхолитическое действие, предупреждает и купирует бронхоспазм, снижает сопротивление в ДП, увеличивает жизненную емкость легких и явления гиперреактивности бронхов. Отчетливо выражено мембраностабилизирующее действие – торможение выброса медиаторов воспаления, биологически активных веществ из тучных клеток и базофилов, устранение антигензависимого подавления МЦК и выделения факторов хемотаксиса нейтрофилов. Помимо этого он стимулирует МЦК – увеличивает секрецию серозного компонента БС, активность и регенерацию реснитчатого эпителия ДП (митотическую активность). Подавление холинергической трансмиссии способствует уменьшению гиперреактивности бронхов (противокашлевой эффект), уменьшению отека СО верхних и нижних ДП, а также продукции не только БС, но и назальной слизи, что немаловажно для устранения симптомов ринита.



Таблица 1. Динамика кашля, мокроты и одышки [20]

Продолжительность лечения, сут	Кашель	Мокрота	Одышка
Исходно	2,14±1,23	1,41±1,18	1,13±1,15
2	1,61±1,13*	1,10±1,09*	0,74±0,94*
5	1,00±0,089*	0,72±0,97*	0,42±0,71*
10	0,33±0,67*	0,25±0,64*	0,17±0,47*
15	0,08±0,33*	0,09±0,39*	0,05±0,26*

\* $p < 0,05$ .

Следует отметить, что эффекты сальбутамола, в первую очередь противокашлевые (небронхолитические), более отчетливо выражены при пероральном приеме, чем при ингаляционном введении вследствие системного воздействия на СО ДП [16].

Бромгексин гидрохлорид (рис. 2, 3) является синтетическим производным вазина (алкалоида кустарника *Adhatoda vasica*), который веками использовался в Индии как отхаркивающее и противокашлевое средство. В организме пропрепарат бромгексин превращается в амброксол. Препарат оказывает муколитическое и мукокинетическое действие за счет гидролитической деполимеризации кислых мукополисахаридов и мукопротеинов, стимулирует активность секреторных клеток, продуцирующих жидкий секрет БС, в том числе сурфактант. Сурфактант улучшает реологические свойства БС, снижает вязкость и адгезивность за счет восстановления ее двуслойности. Бромгексин повышает эффективность антибактериальной терапии, облегчая проникновение антибиотиков ( $\beta$ -лактамов, макролидов, тетрациклина) в БС и разрушая биопленки, а кроме того, обладает антиоксидантными и противовоспалительными, а также местноаналгезирующими и опосредованными противовирусными свойствами, что способствует уменьшению чувствительности РКР в ДП. Бромгексин демонстрирует отчетливый противокашлевой эффект. Секретолитические свойства бромгексина приводят к значительному уменьшению вязкости и увеличению объема мокроты, а также заметному изменению реологических характеристик мокроты, способствуют уменьшению степени выраженности и частоты кашля и облегчению экспекторации мокроты [17].

Гвайфенезин – глицирилат гваяколат (рис. 4, 5). Основой для производства гвайфенезина (*guaifenesin*) в 1912 г. послужило природное вещество гваякол, которое получают из коры гваякового дерева – *Guaiacum officinale* L. (см. рис. 4), произрастающего на Багамских и Антильских островах и во Флориде (США). Гвайфенезин – единственный отхаркивающий препарат, зарегистрированный Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в 1952 г. [18]. Однако по механизму действия гвайфенезин занимает промежуточное положение между отхаркивающими и муколитическими препаратами. Препарат стимулирует секрецию жидких частей БС (нейтральные мукополисахариды), повышает активность цилиарного эпителия ДП, как экспекторант, уменьшает поверхностное натяжение и адгезивные свойства БС, снижает ее вязкость (за счет деполимеризации кислых мукополисахаридов), увеличивает объем БС и облегчает ее эвакуацию из ДП. Это сближает гвайфенезин с муколитическими препаратами. В ряде исследований было показано, что гвайфенезин более эффективно, чем ацетилцистеин и амброксол, снижает продукцию муцина (Мус-5АС), вязкость слизи и эластичность [19]. Улучшая МЦК, он способствует переходу продуктивного неэффективного сухого кашля во влажный. В ряде работ было показано, что гвайфенезин подавляет гиперсенситивность кашлевого рефлекса [12], особенно у пациентов с ОРВИ (как известно, чувствительность РКР резко повышается на фоне воспаления СО ДП), в то время как у здоровых добровольцев подобного эффекта не было получено. Эффект противокаш-

левого действия распространяется и на центральные, и на периферические компоненты рефлекторной дуги кашлевого рефлекса. Кроме того, увеличение объема мокроты служит барьером, который защищает РКР, расположенные в респирационном эпителии, от кашлевого стимула. Важный дополнительный эффект гвайфенезина – его мягкое успокаивающее действие. Гвайфенезин снижает тревожность, уменьшает психогенную вегетативную симптоматику, улучшает качество жизни.

В 2001 г. был опубликован отчет National Study Group [20] – первое исследование, посвященное изучению эффективности и безопасности нового препарата – сиропа Аскорил Экспекторант. В исследовании приняли участие 768 пациентов и более 80 врачей (в том числе и педиатры). В группу были включены пациенты с инфекциями верхних и нижних ДП (497 пациентов), астмой (184) и ХОБЛ (87). Главным критерием включения были жалобы на продуктивный кашель (от 4 дней до 18 лет) и одышку. Критериями исключения были непереносимость компонентов препарата, беременность, лактация и наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы. Все пациенты получали только Аскорил на протяжении 15 дней. Эффективность оценивалась по динамике кашля, экспекторации мокроты и одышки в баллах (табл. 1), субъективной оценке врачей и заключения пациентов о приемлемости препарата. В результате лечения Аскорилом у 96% пациентов кашель прекратился к 3–8-му дню лечения («очень высокая эффективность» и «высокая эффективность» по оценке врачей), пациенты высоко оценили приемлемость терапии. При этом отмечено полное отсутствие серьезных нежелательных явлений.

Однако в исследовании применялся только один препарат Аскорил. Поэтому практически в те же сроки было проведено рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование [21]. В исследовании приняли участие 50 пациентов с ОРВИ, бронхиальной астмой (БА) и бронхитом. Препаратом сравнения была выбрана широко применяющаяся в Индии фиксированная комбинация дифенгидрамина, аммония хлорида, натрия цитрата и ментола. Исследование продолжалось в течение 15 дней и показало ошеломляющее превосходство Аскорила (табл. 2) над препаратом сравнения и отсутствие нежелательных явлений.

По данным проведенных исследований эффективности и безопасности препарата Аскорил Экспекторант у пациентов с разными заболеваниями органов дыхания (ОБ, БА, ХБ/ХОБЛ, пневмония) в России и за рубежом была отмечена высокая эффективность препарата (см. табл. 2) [20–29]. По данным ряда исследований было показано, что эффективность Аскорила выше у пациентов с ХОБЛ, чем у пациентов с БА и, особенно, с очаговой пневмонией [20, 23]. Особенно четко этот эффект прослеживается у больных с обострениями хронических бронхообструктивных заболеваний.

В марте – мае 2008 г. было проведено открытое сравнительное рандомизированное исследование по оценке клинической эффективности и безопасности применения комплексного препарата Аскорил Экспекторант («Гленмарк») и стандартной терапии ОРВИ у курильщиков, протекающей с кашлем, явлениями гиперреактивности ДП [25].

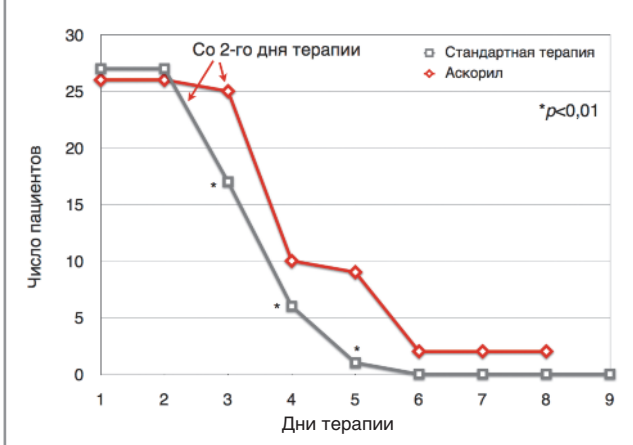
Ссылка	Группа пациентов	Препараты сравнения	Критерии эффективности	Результаты лечения основной группы	Результаты лечения группы сравнения		
S. Jayaram и соавт., 2000 [20]	50 пациентов с ОРВИ (18 человек), ОБ (17 человек) и БА (12 человек), пневмонией (2 человека) и ХОБЛ (1 человек)	[Сальбутамол + бромгексин + гвайфенезин] vs комбинации дифенгидрамина, аммония хлорида, натрия цитрата и ментола 15 дней	Клиническая эффективность – оценка по трем параметрам: кашель, мокрота, одышка				
			Оценка врачей – «очень высокая эффективность» и «высокая эффективность»	96%	34%		
			Оценка пациентов – «высокая приемлемость» и «хорошая приемлемость»	96%	24%		
S. Ainarure и соавт., 2001 [21]	768 пациентов с острыми инфекциями верхних/нижних ДП, БА, ХОБЛ, 81 врач, в том числе педиатры	[Сальбутамол + бромгексин + гвайфенезин] 15 дней	Клиническая эффективность – оценка по трем параметрам: кашель, мокрота, одышка				
			Оценка врачей – «очень высокая эффективность» и «высокая эффективность»	85%	–		
			Оценка пациентов – «высокая приемлемость» и «хорошая приемлемость»	90%	–		
Г.Б. Федосеев и соавт., 2002 [22]	50 пациентов с ХОБЛ, бронхитом на фоне БА, очаговой пневмонией	[Сальбутамол + бромгексин + гвайфенезин] не менее 10 дней	Динамика кашля	Высокая и очень высокая эффективность у пациентов с ХОБЛ (78%)	–		
Г.Б. Федосеев и соавт., 2002 [23]	50 пациентов с ХОБЛ (27 человек), БА (11 человек), очаговой пневмонией (12 человек)	[Сальбутамол + бромгексин + гвайфенезин] не менее 10 дней	Динамика (Δ) в баллах	ХОБЛ	БА	Пневмония	–
			кашля	1,41	0,72	0,48	
			отхождения мокроты	1,6	0,95	0	
			количества мокроты	0,38	0,24	-0,48	
			одышки	1,13	0,47	0	
			сердцебиения	0,47	0,95	0,24	
А.Н. Корж и соавт., 2007 [24]	62 пациента со стабильной ХОБЛ	Бронхолитическая терапия + [сальбутамол + бромгексин] + гвайфенезин vs бронхолитическая терапия 4 нед	Динамика кашля (баллы)	2,75–0,23*			2,72–1,08
			Консистенция мокроты, баллы	3,17–0,54*			3,14–1,30
			Характер и количество мокроты, баллы	3,33–0,52*			3,08–1,39
			Хрипы в легких, баллы	2,75–0,47*			2,64–0,57
И.Л. Клячкина, 2007 [25]	60 пациентов с ОРВИ (курильщики)	[Сальбутамол + бромгексин + гвайфенезин] vs МАП (бромгексин, ацетилцистеин, амброксол, фитопрепараты) 10 дней	Динамика дневного/ночного кашля, экспекторации мокроты	Купирование тяжелого ночного кашля ко 2-м суткам лечения			Купирование тяжелого ночного кашля к 5-м суткам лечения
				Купирование тяжелого дневного кашля к 5–7-м суткам лечения			Купирование тяжелого ночного кашля к 8–10-м суткам лечения
И.Л. Клячкина, 2012 [26]	49 пациентов с ХОБЛ в стадии нетяжелого обострения	[Сальбутамол + бромгексин + гвайфенезин] vs сальбутамол (дозированный аэрозольный ингалятор) + бромгексин 8 мг 10 дней	Динамика дневного/ночного кашля, экспекторации мокроты, выраженности одышки, показателей ОФВ <sub>1</sub> и ПСВ				
				исходно	10-е сутки	исходно	10-е сутки
			Дневной кашель	3,12±0,1	1,56±0,13*	3,25±0,24	2,0±0*
			Ночной кашель	2,2±0,2	0,2±0,08*	2,25±0,16	0,75±0,16*
			ОФВ <sub>1</sub> , л	1,38±0,05	1,86±0,11*	1,29±0,05	1,36±0,05*
Утренняя ПСВ, л/мин	275,79±8,28	319,45±12,05*	258,87±12,72	282,37±11,6*			

**Таблица 2. Эффективность и безопасность применения фиксированной комбинации МАП (сальбутамол + бромексин + гвайфенезин) при лечении кашля (Окончание)**

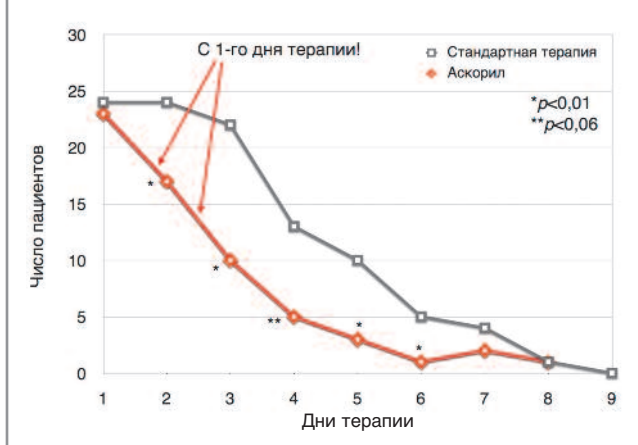
Ссылка	Группа пациентов	Препараты сравнения	Критерии эффективности	Результаты лечения основной группы	Результаты лечения группы сравнения	
S. Prabhu Shankar и соавт., 2010 [27]	426 пациентов с продуктивным кашлем разной этиологии (острый, хронический астматический бронхит)	[Сальбутамол + бромексин + гвайфенезин] (группа А) vs сальбутамол + гвайфенезин (группа В) vs сальбутамол + бромексин (группа С) 7 дней	Клиническая эффективность: контроль кашля, одышки, мокроты			
				группа А	группа В	группа С
			прекращение кашля	96,2%	84,8%*	72,5%*
			отличная толерантность	82%	61,3%*	67,3%*
			оценка пациентов «высокая эффективность»	44,4%	14,6%*	13%*
Н.Ю. Григорьева, 2013 [28]	60 пациентов со стабильной ХОБЛ + ИБС, артериальная гипертензия	[Сальбутамол + бромексин + гвайфенезин] (таблетки) vs амброксол 7 дней	Динамика кашля S. Prabhu Shankar и соавт., 2010 [27](баллы):			
			исходно	4,2	4,3	
			2-е сутки	3,7	4,3	
			7-е сутки	0,5	2,1*	
			Динамика ПСВ (увеличение)	на 17%	на 9%	
			Динамика ОФВ <sub>1</sub> (увеличение)	на 8%	без динамики	

\* $p < 0,05$ .

**Рис. 6. Динамика дневного тяжелого кашля (3–5 баллов по визуальной аналоговой шкале) в ходе терапии Аскорилом в сравнении со стандартной терапией [25].**



**Рис. 7. Динамика ночного тяжелого кашля (3–5 баллов по визуальной аналоговой шкале) в ходе терапии Аскорилом в сравнении со стандартной терапией [25].**



Практически речь идет о пациентах, страдающих ХБ, переносящих ОРВИ. В исследование были включены амбулаторные пациенты ( $n=60$ , от 23 до 72 лет), отобранные согласно критериям включения и исключения. Все пациенты получали лекарственные препараты, общепринятые при терапии ОРВИ (гриппа), – жаропонижающие, противовоспалительные средства, деконгестанты и т.д. Для назначения МАП пациенты были рандомизированы методом случайной выборки на 2 группы: группа А (31 пациент) получали Аскорил, группа Ст (29 пациентов) получали стандартную терапию ОРВИ + любой из известных отхаркивающих или муколитических препаратов (бромексин, ацетилцистеин, амброксол, растительные отхаркивающие средства и др.).

Оценку эффективности терапии проводили на основании изучения динамики выраженности дневного и ночного кашля, характера и количества откашливаемой мокроты, затруднений при экспекторации. У больных группы А на фоне приема Аскорила к 5–6-му дню степень выраженности, частоты, интенсивности дневного кашля (рис. 6) была достоверно ниже, чем у пациентов группы Ст, настолько, что около 70% больных самостоятельно прекратили прием препарата. В то же время более 80% больных группы Ст продолжали лечение 9–10 дней. Что касается ночного кашля, то уже в 1-е сутки приема Аскорила достоверно

уменьшилась его тяжесть (рис. 7), в то время как больные группы Ст страдали от ночного кашля гораздо дольше. Увеличение объема мокроты, облегчение экспекторации (рис. 8) отметили почти все больные группы А (96,7%). И, наконец, по сведениям, полученным от врачей поликлиники, ни один из пациентов группы А не предъявил жалоб на развитие постинфекционного кашля, в противоположность пациентам группы Ст. Таким образом, Аскорил облегчает течение ОРВИ, положительно влияя на динамику симптомов, а также защищает от перехода заболевания в затяжную и более тяжелую форму, т.е. предотвращает развитие обострения ХБ.

В открытом сравнительном исследовании (2007–2008 гг.) проводилась оценка клинической эффективности применения двух схем назначения бронхолитической и муколитической терапии больным, переносящим нетяжелое обострение ХОБЛ [26]. В нем участвовали 49 больных ХОБЛ в фазе обострения. Все больные были разделены на 2 группы: 1-я ( $n=25$ ) – получали комбинированный препарат Аскорил по 10 мл 3 раза в день внутрь; 2-я ( $n=24$ ) – одновременно принимали 2 препарата – сальбутамол 200 мкг (по 2 вдоха 3 раза в день) и бромексин 8 мг 3 раза в день, лечение проводилось в течение 10 дней. Оценка эффективности терапии проводилась по динамике клинических

симптомов: кашель, характер и количество мокроты, затруднения ее экспекторации, выраженность одышки, динамика объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ), количество ингаляций сальбутамола «по требованию». В результате лечения отмечено уменьшение интенсивности и частоты дневного и особенно ночного кашля в обеих группах. Эти изменения были достоверно выше в группе больных, принимавших Аскорил. При этом во 2-й группе практически не отмечено облегчения экспекторации мокроты, а также ее количества и характера. У пациентов 1-й группы статистически достоверно увеличилось ОФВ<sub>1</sub> и утренняя ПСВ, а 80% пациентов прекратили использовать сальбутамола «по требованию», в то время как во 2-й группе все пациенты продолжали использовать 1–2 дополнительные ингаляции сальбутамола в день. По-видимому, комбинация трех препаратов, принимаемая per os, оказалась эффективнее, чем пероральный бромгексин и ингаляционный сальбутамола.

Эффективность Аскорила не вызывает сомнений. В то же время возникает вопрос – какой из компонентов, входящих в комбинацию, эффективнее подавляет кашель?

Чтобы получить ответ на этот вопрос, было предпринято многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое исследование продолжительностью 7 дней, в котором проводилось сравнение эффективности, толерантности (переносимости препаратов) и безопасности трех фиксированных комбинаций [27]. В исследование были включены 426 пациентов с респираторными заболеваниями (ОБ, ХБ, БА, пневмония), предъявляющих жалобы на продуктивный (влажный) кашель. Все пациенты были разделены на три равноценные группы: группа А – получали Аскорил, группа В – сальбутамола + гвайфенезин и группа С – сальбутамола + бромгексин.

Результаты этого исследования показали, что все 3 примененные формулы оказались эффективными. Однако Аскорил Экспекторант, содержащий сальбутамола + гвайфенезин + бромгексин (группа А), продемонстрировал более высокую эффективность, чем другие две формулы, содержащие сальбутамола + гвайфенезин и сальбутамола + бромгексин. Наступление улучшения в группе А наблюдалась у большего числа пациентов по сравнению с другими двумя группами (рис. 9, 10). Таким образом, у пациентов группы А отмечено более раннее наступление эффективности – уменьшения частоты кашля и выраженности его тяжести, улучшения экспекторации мокроты, ее объема и запаха, чем в группах сравнения. В группе А 44% пациентов высоко оценили эффективность лечения, в то время как в группах сравнения В и С такую оценку дали соответственно 14,6 и 13%.

В инструкции есть предупреждение о возможности развития тремора, тахикардии, нарушений ритма. Поэтому, как правило, рекомендовано назначение препарата для пациентов кардиологического профиля с осторожностью, особенно больным с тахиаритмиями. При проведении ряда исследований 2000–2001 гг. [20, 21] одним из критериев включения было отсутствие кардиологических заболеваний. Все последующие исследования [22–27] проходили без учета участия пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Как правило, не отмечалось серьезных побочных эффектов от приема препарата, однако у 6–8% пациентов наблюдались кратковременное сердцебиение и тремор рук при приеме дозы 30 мг/сут [22, 23], которые исчезали при незначительном снижении дозы препарата.

Целью исследования Н.Ю. Григорьевой [28] было изучение клинической эффективности и безопасности комбинированного препарата Аскорил у больных ХОБЛ 1–2-й степени в стадии обострения, имеющих сопутствующую хроническую ишемическую болезнь сердца (ИБС) [28]. Обследованы 60 пациентов с ХОБЛ и сопутствующей ИБС в

Рис. 8. Динамика количества и цвета мокроты в ходе терапии Аскорилом в сравнении со стандартной терапией [25].

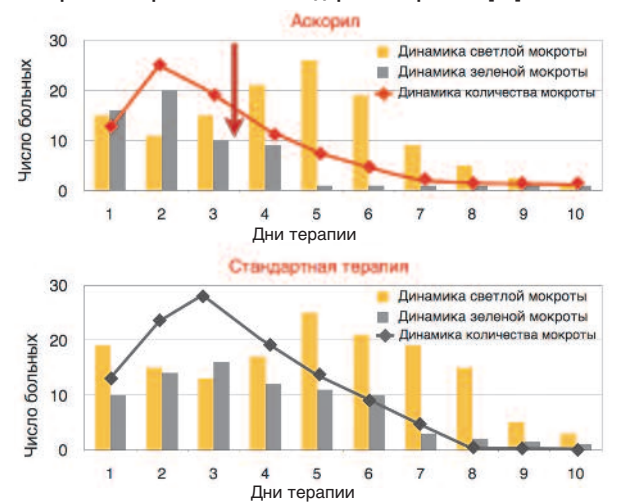
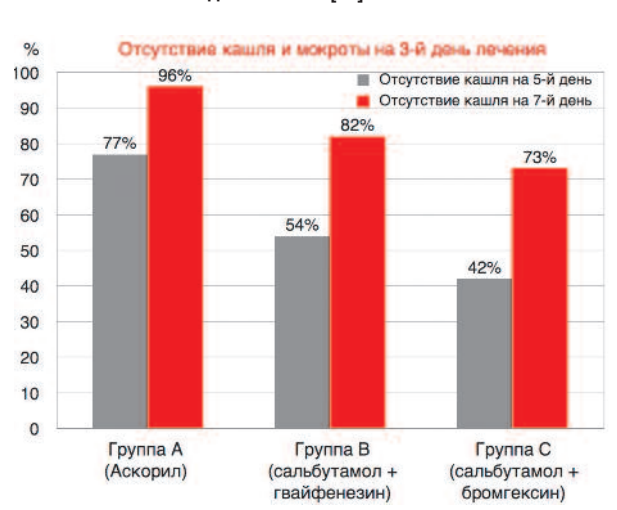


Рис. 9. Быстрое купирование симптомов заболевания в группе Аскорила: в группе А (Аскорил) 44,4% пациентов получили оценку «превосходный результат» (полное прекращение кашля, полное прекращение выделения мокроты на 3-й день лечения), что было достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в группах В и С (14,6 и 13,0% соответственно) [27].



Рис. 10. Более выраженное снижение интенсивности кашля в группе Аскорила, достоверно больший процент пациентов без кашля на 5 и 7-й дни лечения [27].



возрасте от 43 до 68 лет (в среднем  $55,1 \pm 9,9$  года), в том числе женщин – 12 (20%), мужчин – 48 (80%). Стабильная стенокардия II функционального класса была у 48 (80%),

III функционального класса – у 12 (20%). Все больные имели артериальную гипертензию 1–2-й степени. На момент включения в исследование у всех больных отсутствовали симптомы стенокардии. После включения в исследование больные продолжали прием антиагрегантов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков. Пациенты не получали бронхолитические препараты из группы М-холинолитиков,  $\beta_2$ -агонистов и др. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы. Пациентам 1-й группы назначен комбинированный препарат с бронхолитическим и отхаркивающим действием Аскорил, 2-й группы – муколитик амброксол. Период наблюдения составил 7 дней. По результатам исследования было установлено, что Аскорил у пациентов с ХОБЛ и сопутствующей ИБС не усугубляет ишемию миокарда, не обладает аритмогенным действием, а также не вызывает клинически значимого отрицательного влияния на частоту сердечных сокращений, что позволяет рекомендовать его пациентам в том числе и с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

В 2011–2012 гг. было проведено международное многоцентровое неинтервенционное исследование в поликлиниках и семейных врачебных амбулаториях Республики Казахстан (Астана, Алма-Ата, Караганда, Шымкент, Актюбинск) и поликлиниках Республики Узбекистан (Ташкент) [29]. В исследовании приняли участие большое число больных (16 312) и врачей. Взрослые и дети старше 12 лет принимали Аскорил в дозе 10 мл 3 раза в день, дети в возрасте до 6 лет – 5 мл 3 раза в день, в возрасте 6–12 лет – 5–10 мл 3 раза в день.

Оценка эффективности проводилась на основании динамики общего состояния пациентов, температуры тела, интенсивности кашля и объема мокроты, продолжительности приема препарата, а также субъективной оценки лечащими врачами результатов лечения Аскорилом.

В Республике Казахстан в исследовании приняли участие 9312 пациентов в возрасте от 18 до 79 лет. Эффективность препарата можно оценить по продолжительности его приема при разных заболеваниях, сопровождающихся влажным продуктивным кашлем. Так, при ОРВИ ( $n=6345$ ) средняя продолжительность приема Аскорила составила  $3,9 \pm 0,3$  дня, при ОБ ( $n=1998$ ) –  $5 \pm 0,2$  дня, а обострение ХБ/ХОБЛ ( $n=884$ ) потребовало приема препарата в течение  $7,3 \pm 0,9$  дня.

В Республике Узбекистан в исследовании участвовали 7 тыс. пациентов, в том числе 1349 детей (616 – до 7 лет и 733 – от 7 до 16 лет). Результаты использования Аскорила Экспекторанта отдельно анализировались по критериям «тяжесть кашля» и «объем мокроты» независимо от возраста пациента и диагноза. Врачи Узбекистана отмечают преимущественно очень высокую эффективность – значительное уменьшение кашля с 1-го дня приема препарата с полным прекращением кашля на 3-й день, отсутствие субъективных жалоб, нормализацию аускультативных данных. Такую оценку дали 80,6% врачей, участвовавших в исследовании. Применение Аскорила значительно изменило характер кашля, причем у 84% пациентов днем и у 82% ночью к концу лечения кашель прекратился, а мокрота перестала выделяться у 94% пациентов.

Были представлены сведения об одной из наиболее известных фиксированных комбинаций бронхолитика салбутамола и МАП гвайфенезина и бромгексина – Аскориле. Каждый из этих препаратов с успехом применяется в лечении пациентов, предъявляющих жалобы на кашель. К тому же гвайфенезин является единственным отхаркивающим препаратом, зарегистрированным в США. Сопоставление результатов лечения Аскорилом и лечения МАП в различных комбинациях (в том числе входящих в состав Аскорила) показало его явное превосходство [22–28].

Начало действия препарата зарегистрировано уже к концу 1-го дня приема препарата. Во многих работах отмечено резкое уменьшение частоты и тяжести кашля уже

на 2–3-и сутки от начала приема. Этот эффект обусловлен прежде всего противокашлевыми свойствами всех компонентов Аскорила, подавляющих гиперчувствительность как периферических, так и центральных частей кашлевого рефлекса. Таким образом, препарат купирует гиперсенситивный вклад в развитие кашля. Все компоненты Аскорила обладают синергичным действием, не только оказывая противокашлевой эффект, но и улучшая МЦК, регулируя секрецию менее вязкого БС, улучшая его реологические свойства, снижая избыточный тонус бронхов. В результате происходят быстрое очищение бронхов от измененного бронхиального секрета и уменьшение/прекращение кашля.

Таким образом, препарат Аскорил Экспекторант в стандартных дозах является высокоэффективным симптоматическим МАП для лечения продуктивного гиперсенситивного кашля. Большинство врачей, назначавших Аскорил, и пациентов, принимающих препарат, оценивают этот препарат как высокоэффективный. Фиксированная комбинация МАП позволяет избежать полипрагмазии. Итак, Аскорил Экспекторант одновременно воздействует практически на все звенья патогенеза продуктивного кашля, сопровождающегося образованием трудноотделяемого вязкого БС при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях: ОБ, БА, ХБ/ХОБЛ, пневмонии и др.

#### Литература/References

- Шварц Л.С. Кашель. В кн.: Большая медицинская энциклопедия. Т. 12. 2-е изд. М.: Большая советская энциклопедия, 1959.  
[Shvarts L.S. Cough. In: Bol'shaia meditsinskaiia entsiklopediia. T. 12. 2-e izd. M.: Bol'shaia sovet'skaia entsiklopediia, 1959 (in Russian).]
- Char JA, Donohue JF, Spangenthal S. The Role of Guaifenesin in the Management of Chronic Mucus Hypersecretion Associated with Stable Chronic Bronchitis: A Comprehensive Review. *Chron Obstr Pulm Dis* 2019; 6 (4). DOI: 10.15326/jcopdf.6.4.2019.0139
- Вотчал Б.Е. Очерки клинической фармакологии. М.: Государственное издательство медицинской литературы.  
[Votchal B.E. Essays on clinical pharmacology. Moscow: State publishing house of medical literature (in Russian).]
- Barnes PJ. Airway NANC nerves and neuropeptides. In: Barnes PJ, Rodger IW, Thomson XC eds. *Asthma. Basic Mechanisms and Clinical Management*. London: Academic Press, 1992; p. 359–89.
- Mazzone SB, Farrell MJ. Heterogeneity of cough neurobiology: clinical implications. *Pulm Pharmacol Ther* 2019; 55: 62–6.
- Morice AH, Jakes AD, Faruqi S et al. A worldwide survey of chronic cough: a manifestation of enhanced somatosensory response. *Eur Respir J* 2014; 44: 1149–55.
- Millqvist E. The airway sensory hyperreactivity syndrome. *Pulm Pharmacol Ther* 2011; 24: 263–6.
- O'Connell F, Thomas VE, Studham JM et al. Capsaicin cough sensitivity increases during upper respiratory infection. *Respir Med* 1996; 90: 279–86.
- Dicpinigaitis PV, Bhat R, Rhoton WA et al. Effect of viral upper respiratory tract infection on the urge-to-cough sensation. *Respir Med* 2011; 105: 615–8.
- Morice AH, Millqvist E, Belvisi MG, et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur Respir J* 2014; 44: 1132–48.
- Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901136. DOI: 10.1183/13993003.01136-2019
- Dicpinigaitis PV, Gayle YE. Effect of Guaifenesin on Cough Reflex Sensitivity. *Chest* 2003; 124: 2178–81.
- Chung KF, Canning B, McGarvey L. Eight International London Cough Symposium 2014: Cough hypersensitivity syndrome as the basis for chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 35: 76–80. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.08.009
- Mazzone SB, Chung KF, McGarvey L. The heterogeneity of chronic cough: a case for endotypes of cough hypersensitivity. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 636–46.
- Morice AH, Kantar A, Dicpinigaitis PV et al. Treating acute cough: wet versus dry – have we got the paradigm wrong? *ERJ Open Res* 2015; 1 (2): 00055-2015. DOI: 10.1183/23120541.00055-2015
- Dicpinigaitis PV, Morice AH, Birring SS et al. Antitussive Drugs – Past, Present, and Future. *Pharmacol Rev* 2014; 66: 468–512. <http://dx.doi.org/10.1124/pr.111.005116>
- Клячкина И.Л., Синопальников А.И. Амброксол в программе лечения хронических бронхолегочных заболеваний. *Практическая пульмонология*. 2018; 2: 83–92.  
[Kliachkina I.L., Sinopal'nikov A.I. Ambroksol v programme lecheniia khronicheskikh bronkholegichnykh zabolevani. *Prakticheskaia pul'monologiya*. 2018; 2: 83–92 (in Russian).]
- Albrecht HH, Dicpinigaitis PV, Guenin EP. Role of guaifenesin in the management of chronic bronchitis and upper respiratory tract infections. *Multidiscip Respir Med* 2017; 12: 31. DOI: 10.1186/s40248-017-0113-4

19. Seagrave J, Albrecht H, Park YS et al. Effect of guaifenesin on mucin production, rheology, and mucociliary transport in differentiated human airway epithelial cells. *Exp Lung Res* 2011; 37: 606–14. DOI: 10.3109/01902148.2011.623116
20. Jayaram S, Desai A. Efficacy and safety of Ascoril expectorant and other cough formula in the treatment of cough management in paediatric and adult patients – a randomised double-blind comparative trial. *J Indian Med Assoc* 2000; 98: 68–70.
21. Ainapure SS, Desai A, Korde K. Efficacy and safety of Ascoril in the management of cough – National Study Group report. *J Indian Med Assoc* 2001; 99: 111, 114.
22. Федосеев Г.Б., Орлова Н.Ю., Шалюга Л.В. Применение препарата «АСКОРИЛ» в амбулаторной практике. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2002; 1 (19): 69–70. [Fedoseev G.B., Orlova N.Yu., Shaliuga L.V. Primenenie preparata "ASKORIL" v ambulatornoy praktike. *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti*. 2002; 1 (19): 69–70 (in Russian).]
23. Федосеев Г.Б., Зинакова М.К., Ровкина Е.И., Шукина Т.В. Клинические аспекты применения Аскорила в пульмонологической клинике. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2002; 2 (20): 64–7. [Fedoseev G.B., Zinakova M.K., Rovkina E.I., Shchukina T.V. Klinicheskie aspekty primeneniia Askorila v pul'monologicheskoi klinike. *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti*. 2002; 2 (20): 64–7 (in Russian).]
24. Корж А.Н., Краснокутский С.В., Васильев Н.Н. Применение препарата «Аскорил» в лечении больных хроническим обструктивным заболеванием легких. *Consilium Medicum Ukraina*. 2007; 1 (4): 15–7. [Korz A.N., Krasnokutskii S.V., Vas'kiv N.N. Primenenie preparata "Askoril" v lechenii bol'nykh khronicheskim obstruktivnym zabol'evaniem legkikh. *Consilium Medicum Ukraina*. 2007; 1 (4): 15–7 (in Russian).]
25. Клячкина И.Л. Лечение кашля при острых респираторных вирусных инфекциях у пациентов группы риска. *ВМЖ*. 2009; 7: 40–5. [Klyachkina I.L. Lechenie kashlia pri ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiakh u patientsov gruppy riska. *VMZh*. 2009; 7: 40–5 (in Russian).]
26. Клячкина И.Л., Дмитриев Ю.К. Лечение нетяжелых обострений хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая медицина*. 2012; 3: 69–73. [Klyachkina I.L., Dmitriev Yu.K. Lechenie netiazhelykh obostrenii khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. *Klinicheskaya meditsina*. 2012; 3: 69–73 (in Russian).]
27. Prabhu Shankar S, Chandrashekharan S, Bolmal CS, Baliga V. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaifenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaifenesin or bromhexine in productive cough: a randomised controlled comparative study. *J Indian Med Assoc* 2010; 108: 313–20.
28. Григорьева Н.Ю. Оценка клинической эффективности и безопасности комбинированного препарата Аскорил у больных с коморбидной бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологией. *РМЖ*. 2013; 29: 1475–9. [Grigor'eva N.Yu. Otsenka klinicheskoi effektivnosti i bezopasnosti kombinirovannogo preparata Askoril u bol'nykh s komorbidnoi bronkhologichnoi i serdechno-sosudistoi patologiei. *RMZh*. 2013; 29: 1475–9 (in Russian).]
29. Нургажин Т.С., Гуляев А.Е., Ерембаева Б.А. и др. Результаты международного многоцентрового неинтервенционного исследования эффективности и безопасности аскорила экспекторанта при лечении кашля, проведенного в Республике Казахстан и Республике Узбекистан. *Клин. медицина*. 2013; 6: 50–5. [Nurgazhin T.S., Guliaev A.E., Ermekbaeva B.A. i dr. Rezul'taty mezhnatsionnogo mnogotsentrovogo neinterventsionnogo issledovaniia effektivnosti i bezopasnosti askorila ekspektoranta pri lechenii kashlia, provedennogo v Respublike Kazakhstan i Respublike Uzbekistan. *Klin. meditsina*. 2013; 6: 50–5 (in Russian).]

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Клячкина Ирина Львовна – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО.  
E-mail: formozailk2012@yandex.ru

Irina L. Klyachkina – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.  
E-mail: formozailk2012@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.04.2020

# Выбор ингаляционного устройства у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями

А.Г. Романовских<sup>✉</sup>, Ю.Г. Белоцерковская, И.П. Смирнов

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия  
✉ anngerom@gmail.com

## Аннотация

Основным способом введения лекарственных препаратов при лечении бронхообструктивных заболеваний является ингаляция медицинских аэрозолей. Эффективность ингаляционной терапии зависит не только от правильного выбора препарата, но и от полноты его доставки в дыхательные пути. Оптимальной тактикой выбора ингалятора следует признать персонализированный подход, предусматривающий анализ технических характеристик устройства и оценку возможностей его использования пациентом. В 2019 г. на отечественном фармацевтическом рынке появился дозированный аэрозольный ингалятор со счетчиком доз, содержащий будесонид/формотерол, что открывает новые возможности применения препарата, доступного ранее лишь в форме дозированного порошкового ингалятора, у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, фармакотерапия, будесонид/формотерол, Рапихалер.

**Для цитирования:** Романовских А.Г., Белоцерковская Ю.Г., Смирнов И.П. Выбор ингаляционного устройства у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 55–60. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200100

Review

## Inhalation device choice for patients with broncho-obstructive disorders

Anna G. Romanovskikh<sup>✉</sup>, Yuliya G. Belotserkovskaia, Igor P. Smirnov

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
✉ anngerom@gmail.com

## Abstract

Medicinal aerosol inhalation is the main medication administration route in treatment of broncho-obstructive disorders. Inhalation therapy effectiveness depends not only on the right choice of medication, but also on adequacy of its delivery to respiratory tract. Personalized approach with consideration of device technical characteristics and evaluation of possibilities of its use by the patient should be acknowledged to be an optimal tactics of inhalation device choice. A new dosed aerosol inhaler containing budesonide/formoterol with dose counter system appeared on Russian market in 2019. That opens new opportunities of the medication use that was previously available for patients with broncho-obstructive disorders only in the form of dosed powder inhaler.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, pharmacotherapy, budesonide/formoterol, Rapihaler.

**For citation:** Romanovskikh A.G., Belotserkovskaia Yu.G., Smirnov I.P. Inhalation device choice for patients with broncho-obstructive disorders. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 55–60. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200100

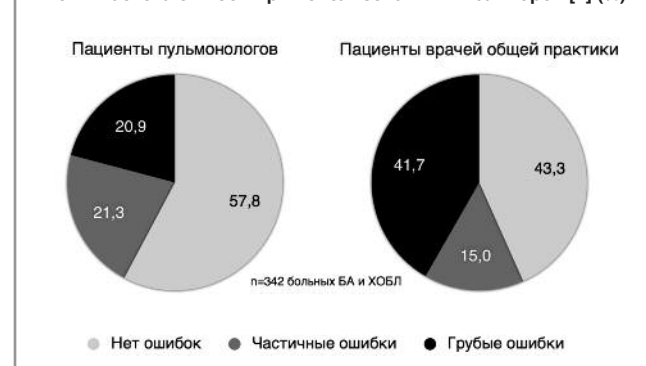
Ингаляционный способ введения является основным путем доставки лекарственных препаратов в дыхательные пути. К достоинствам ингаляционной терапии следует отнести непосредственное воздействие частиц препарата на орган-мишень, более быстрое начало его действия, возможность использования меньшей дозы действующего вещества без ущерба для эффективности лечения, снижение риска возникновения нежелательных лекарственных реакций [1]. Очевидно, что ингаляционный способ доставки препаратов имеет и свои недостатки. Эффективность лечения в данном случае зависит не только от правильно выбранного лекарственного средства, но и от ингаляционного устройства, которое должно обеспечить полноту его доставки в дыхательные пути. Другими ограничениями ингаляционной терапии являются необходимость обучения больного технике выполнения ингаляции, возможность местного раздражающего действия, высокая депозиция частиц препарата в ротоглотке, сложность использования при тяжелом состоянии больного, наличие большого числа различных ингаляционных устройств и отсутствие необходимых знаний по их использованию как среди пациентов, так и среди врачей. Так, в ходе исследования Y. Audemir и соавт. [2] частота критических ошибок при использовании ингаляторов пациентами, наблюдаемыми врачами-пульмонологами составила 20,9%, врачами общей практики – 41,7% (рис. 1). При этом важно отметить, что способность пациентов правильно выполнять ингаляцию лекарственного препарата оказывает значительное влияние на течение заболеваний. Продemonстрировано, что неправильное использование ингаляторов при бронхиальной

астме (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) ассоциируется с достоверным увеличением частоты госпитализаций, обращений за неотложной медицинской помощью, назначения антибиотиков и системных глюкокортикостероидов (ГКС) [3].

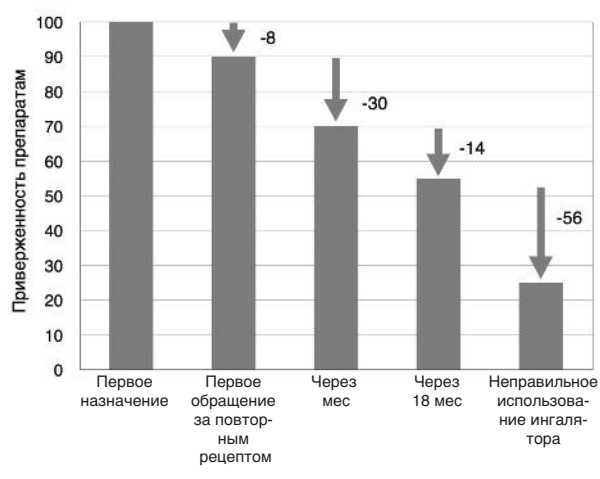
Еще одним фактором, ограничивающим эффективность ингаляционной терапии, является низкая комплаентность пациентов данной категории (рис. 2).

Таким образом, «правильное» ингаляционное устройство, подходящее пациенту, является не менее значимым фактором успешного лечения, чем используемый лекарственный препарат. Выбор «правильного» ингалятора должен осуществляться с учетом предпочтений самого пациента и индивидуальных возможностей использования устройства [5].

Рис. 1. Частота ошибок при использовании ингаляторов [2] (%).



**Рис. 2. Приверженность терапии ингаляционными препаратами у пациентов с ХОБЛ [4] (%).**

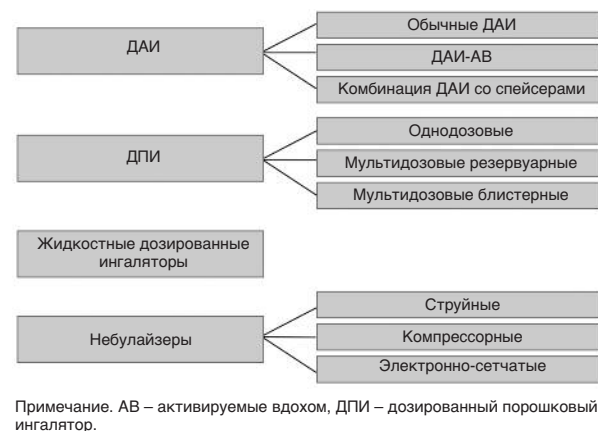


### Выбор ингаляционного устройства: общие принципы

Общие требования, предъявляемые к ингалятору, могут быть сформулированы следующим образом [1]:

- обеспечение высокого содержания респираторных частиц препарата (частицы с аэродинамическим диаметром менее 5 мкм);
- простота и удобство при использовании;
- надежность;

**Рис. 3. Системы доставки ингаляционных препаратов.**



Примечание. АВ – активируемые вдохом, ДПИ – дозированный порошковый ингалятор.

- возможность применения независимо от возраста пациентов и тяжести течения заболевания.

Существует несколько типов систем доставки ингаляционных препаратов (рис. 3).

Преимущества и недостатки различных типов ингаляционных устройств рассмотрены в табл. 1.

Несмотря на большое количество различных дозированных ингаляторов, используемых при бронхообструктивных заболеваниях, ни одно из применяемых устройств не подходит всем пациентам, что требует персонализированного подхода к выбору системы доставки препарата [6]. Обяза-

**Таблица 1. Характеристики ингаляционных устройств [1, 6]**

Тип устройства	Преимущества	Недостатки
ДАИ	Портативность	Содержат пропелленты
	Широкое распространение	Требуется координация вдоха пациента с активацией ингалятора (кроме ДАИ-АВ)
	Возможность быстро выполнить ингаляцию	Неправильное использование пациентами (слишком быстрый вдох)
	Хорошая воспроизводимость дозы препарата	Высокая орофарингеальная депозиция
	Можно использовать в неотложных ситуациях	У большинства ингаляторов отсутствует счетчик доз
ДПИ	Простота использования (не требуется координации вдоха и активации ингалятора)	Требуется достаточная скорость пикового инспираторного потока
	Портативность	Неправильное использование пациентами
	АВ (нет необходимости в пропелленте)	Обычно чувствительны к влажности
	Есть счетчик доз	Необходима подготовка дозы препарата к использованию
Жидкостные дозированные ингаляторы	Вариабельность высвобождаемой дозы	Необходимость установки картриджа и подготовки ингалятора к использованию
	Мало зависят от инспираторного потока пациента	Не активируются вдохом
	Портативность	Требуется очистка
	Медленная скорость и длительное выделение аэрозоля	
	Высокая легочная депозиция	
	Нет необходимости в пропелленте	
Небулайзеры	Требуется минимальная координация между вдохом пациента и активацией ингалятора	
	Есть счетчик доз	
	Могут использоваться независимо от тяжести течения заболевания	Длительность ингаляции
	Подходят для использования у детей	Необходим внешний источник энергии
	Не требуется изменения характера дыхания	Требуется подготовка к использованию и очистка
Небулайзеры	Позволяют использовать различные концентрации и дозы препарата	Существует риск бактериальной контаминации
	Нет необходимости в пропелленте	Возможность попадания лекарственного препарата в глаза при использовании лицевой маски



Рис. 4. Характеристики ингаляционного устройства и факторы, связанные с пациентом, которые необходимо учитывать при выборе ингалятора [1, 6, 7].



тельным условием эффективной ингаляционной терапии является депозиция лекарственного средства в нижних дыхательных путях, что определяется преимущественно величиной респираторной фракции аэрозоля. Респираторная фракция, распределяющаяся в нижних дыхательных путях, составляют частицы с аэродинамическим диаметром 2–5 мкм. В ротоглотке осаждаются частицы диаметром более 10 мкм, в гортани и трахее – от 5 до 10 мкм, совсем не осаждаются в легких частицы с диаметром менее 0,5 мкм. Чем выше доля респираторных частиц аэрозоля (эта величина зависит от типа ингалятора), тем больше величина

легочной депозиции препарата. Вместе с тем на выбор ингаляционного устройства при лечении бронхообструктивных заболеваний помимо размера частиц препарата влияют и другие характеристики ингаляционного устройства, а также факторы, связанные с самим пациентом (рис. 4).

Следует обратить внимание на тот факт, что важным условием успешного использования ДПИ является возможность пациента создать оптимальную пиковую скорость инспираторного потока (Peak Inspiratory Flow Rate – PIFR), которая зависит как от инспираторного усилия пациента, так и от внутреннего сопротивления устройства

# СИМЕЙКОРТ® РАПИХАЛЕР

- Бронхиальная астма с 6 лет и ХОБЛ<sup>1</sup>
- Быстрота действия 1–3 мин<sup>1</sup>
- Удобный счетчик доз<sup>1</sup>
- Фиксация защитного колпачка<sup>1</sup>
- Защита от случайного высвобождения дозы<sup>1</sup>
- Возможность использования со спейсером<sup>3</sup>



## ЕДИНСТВЕННЫЙ БУДЕСНИД–ФОРМОТЕРОЛ В ФОРМЕ ДАИ\* СО СЧЕТЧИКОМ ДОЗ<sup>1,2</sup>

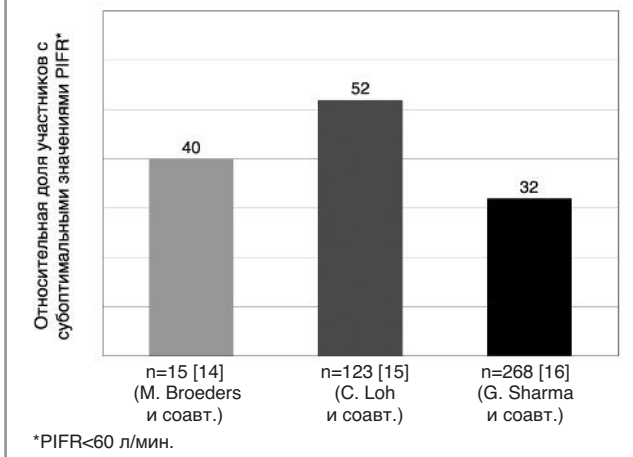
СИМЕЙКОРТ® РАПИХАЛЕР 160 мкг + 4,5 мкг/доза и 80 мкг + 4,5 мкг/доза. СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА. Регистрационный номер: ЛП-005555. Группировочное наименование: будесонид + формотерол. Лекарственная форма: аэрозоль для ингаляций дозированных. Состав: каждая доставляемая доза<sup>1</sup> дозировки 160 мкг + 4,5 мкг/доза содержит: действующее вещество: будесонид микронизированный 160 мкг/80 мкг, формотерол фумарата дигидрат микронизированный 4,5 мкг; вспомогательные вещества: глицерин 425,075 мкг, макрогол 1000 223,8 мкг, аналаран 227 до 74,6 мкг. Для контроля качества лекарственного препарата термин «доза» соответствует одному высвобождению лекарственного препарата. Терапевтическая доза составляет 2 высвобождения лекарственного препарата. Показания к применению: 80/4,5 мкг/доза. Бронхиальная астма, недостаточно контролируемая приемом ингаляционных глюкокортикостероидов в малых дозах и β2-адреностимуляторов короткого действия, при целесообразности комбинированной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами и β2-адреностимуляторами длительного действия. 160/4,5 мкг/доза. 1) Бронхиальная астма, недостаточно контролируемая приемом ингаляционных глюкокортикостероидов в малых дозах и β2-адреностимуляторов короткого действия, при целесообразности комбинированной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами и β2-адреностимуляторами длительного действия. 2) Симптоматическая терапия у пациентов с ХОБЛ с постбронхитальными ОВБЛ < 70% от должного и с обострениями в анамнезе, несмотря на регулярную терапию бронходилататорами. Противопоказания: гиперчувствительность к будесониду, формотеролу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; атриовентрикулярная блокада 3 степени, начальная стадия астматического статуса или острой приступной бронхиальной астмы и ХОБЛ, требующая интенсивной терапии; детский возраст до 6 лет; детский возраст до 12 лет (для дозировки 160 мкг + 4,5 мкг/доза). С осторожностью: туберкулез легких (активная или неактивная форма), гриппозное, вирусное или бактериальное инфицирование органов дыхания, тиреотоксикоз, феохромоцитоз, сахарный диабет, снижение функции коры надпочечников, неконтролируемая гипотония, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, идиопатический гипертрофический субаратальный стеноз, тяжелая артериальная гипертония, аневризма любой локализации или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, тахикардия или средняя недостаточность тяжелой степени), удлинение интервала QT (прием формотерола), удлинение интервала QT (прием будесонид-формотерола). Способ применения и дозы. Способ применения. Для ингаляционного применения. Пациенту следует информировать о необходимости регулярно использовать препарат Симейкорт® Рапихалер, т.е. продолжать прием даже при отсутствии симптомов заболевания, чтобы достичь наибольшего терапевтического эффекта. Бронхиальная астма. Доза препарата Симейкорт® Рапихалер должна регулярно контролироваться лечащим врачом, который корректирует ее индивидуально в зависимости от тяжести заболевания и соответствия с деактивацией ремиссии/экзацербации. Дозы. Бронхиальная астма. Пациенты принимают поддерживающую суточную дозу препарата Симейкорт® Рапихалер #, при необходимости, быстродействующий бронходилататор для купирования симптомов. Дети в возрасте от 6 до 11 лет. Симейкорт® Рапихалер 80 мкг + 4,5 мкг/доза: 2 ингаляции 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 4 ингаляции по 80 мкг + 4,5 мкг/доза. Дети в возрасте от 12 до 17 лет. Симейкорт® Рапихалер 80 мкг + 4,5 мкг/доза: 2 ингаляции 1-2 раза в сутки. В случае усиления симптомов можно временно увеличить дозу (не более 8 недель) до 4 ингаляций 2 раза в сутки. Симейкорт® Рапихалер 80 мкг + 4,5 мкг/доза: 2 ингаляции 2 раза в сутки. Симейкорт® Рапихалер 160 мкг + 4,5 мкг/доза: 2 ингаляции 2 раза в сутки. В случае усиления симптомов можно временно увеличить дозу (не более 4 недель) до 4 ингаляций 2 раза в сутки. В случае усиления симптомов можно временно увеличить дозу до 4 ингаляций 2 раза в сутки временно или в качестве поддерживающей дозы. Статистически была установлена эквивалентность препаратов Симейкорт® Турбухалер® и Симейкорт® Рапихалер при применении по 2 ингаляции 80 мкг + 4,5 мкг/доза или 160 мкг + 4,5 мкг/доза 2 раза в сутки. Следует информировать пациентов о необходимости всегда иметь при себе быстродействующий бронходилататор для купирования приступов. Частое использование препарата для купирования приступов указывает на ухудшение бронхиальной астмы и требует коррекции терапии. ХОБЛ. Симейкорт® Рапихалер 160 мкг + 4,5 мкг/доза: 2 ингаляции 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза: 4 ингаляции. Симейкорт® Рапихалер 80 мкг + 4,5 мкг/доза не применяется (не зарегистрирован) для лечения ХОБЛ. Применение у особых групп пациентов. Отсутствуют данные о применении препарата Симейкорт® Рапихалер у пациентов с нарушением функции печени и почек. Выведение будесонида и формотерола происходит, главным образом, путем метаболизма в печени, поэтому возможно увеличение экспозиции у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени. Такие пациенты должны находиться под пристальным наблюдением. Не требуется корректировать дозу пациентам пожилого возраста. Побочные действия. На фоне совместного применения будесонида и формотерола не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для β2-адреностимуляторов нежелательные явления, как тремор и учащенное сердцебиение; симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения. Полную редакцию раздела «Побочные действия» смотрите в полном варианте инструкции. Матрица предназначена для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симейкорт® Рапихалер 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза (аэрозоль для ингаляций дозированных) с учетом изменений №1. Регистрационное удостоверение ЛП-005555 от 30.05.2018 (перереформировано 05.03.2020). Рекламла 2. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. 15.10.2019. URL: <https://grls.gosministry.ru>. 3. Gillen M, et al. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 52 (2018) 1–17.



Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия, 123112, Москва, 3/4 Кокошвардский пр. д., 21, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799 56 95; факс: +7 (495) 799 56 96. [www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru) SYM\_RU-6943. Дата одобрения 08.04.2020. Дата истечения 07.04.2022.

ДЫШАТЬ ЛЕГКО В ПРИВЫЧНОМ РИТМЕ ЖИЗНИ  
Симейкорт® Рапихалер будесонид-формотерол

**Рис. 5. Инспираторный поток у пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ (%) [14–16].**



воздушному потоку. Чтобы преодолеть это сопротивление и осуществить дезагрегацию частиц препарата, находящегося в ингаляторе в виде крупных частиц, пациенту требуется сделать быстрый и глубокий вдох. Оптимальный инспираторный поток зависит от типа используемого ДПИ, составляя для многих устройств 60 л/мин и более, минимальное значение данного показателя для большинства ДПИ не менее 30 л/мин [8]. Несмотря на обучение правильному выполнению дыхательного маневра, достижение адекватного инспираторного потока для части пациентов оказывается невозможным. Помимо патофизиологических механизмов (гиперинфляция легких, недостаточная сила инспираторных мышц и др.) PIFR ограничивают и такие факторы, как женский пол пациента, пожилой возраст, низкий рост [9–13]. Самый низкий инспираторный поток отмечается у лиц с тяжелой обструкцией дыхательных путей [13]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что субоптимальные значения PIFR (менее 60 л/мин) регистрируются у значительной части пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ (рис. 5).

Более того, согласно полученным данным, субоптимальные значения PIFR оказались достоверным предиктором повторной госпитализации по поводу обострения ХОБЛ в течение 90 дней после выписки из стационара [15, 16].

Поскольку использование ДПИ у пациентов с недостаточным инспираторным потоком может сопровождаться снижением эффективности ингаляционной терапии (особенно при снижении PIFR < 30 л/мин), в данной клинической ситуации следует рассмотреть возможность использования других типов ингаляторов, в частности дозированные аэрозольные ингаляторы – ДАИ (табл. 2).

### Будесонид/формотерол Рапихалер

Будесонид/формотерол (БУД/ФОРМ) является широко используемым представителем фиксированных комбинированных препаратов, содержащих в составе ингаляционный

**Рис. 6.**

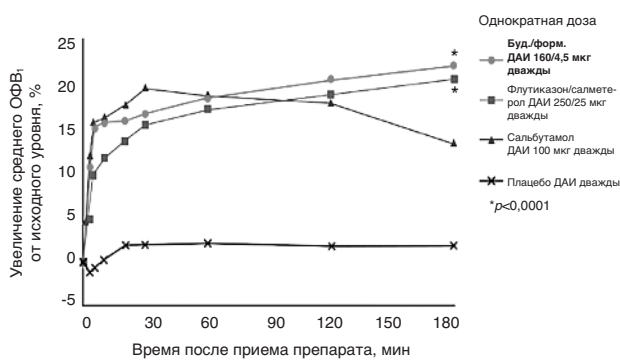


ГКС (ИГКС) и длительно действующий  $\beta_2$ -агонист (ДДБА). ИГКС/ДДБА разработаны для лечения пациентов с БА, но также они продемонстрировали свою эффективность и у пациентов с ХОБЛ. Важным преимуществом БУД/ФОРМ, повышающим приверженность пациентов терапии данным препаратом, является быстрая скорость наступления бронходилатации, что определяется наличием в его составе быстродействующего бронхолитика формотерола [18]. Согласно современному подходу к лечению БА БУД/ФОРМ (Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза) может использоваться в качестве поддерживающей терапии и/или для купирования симптомов при лечении заболевания любой степени тяжести [19]. Основным терапевтическим преимуществом применения ИГКС/ДДБА при ХОБЛ является достоверное уменьшение частоты обострений, сопровождающее их назначение [20, 21]. Применение БУД/ФОРМ, как и других представителей данного класса препаратов, при ХОБЛ рекомендовано пациентам с сопутствующей БА, а также лицам с частыми обострениями заболевания и высоким содержанием эозинофилов крови [17]. До недавнего времени препарат существовал на отечественном фармацевтическом рынке только в виде ДПИ. В мае 2019 г. в Российской Федерации за-

**Таблица 2. Основные принципы выбора ингаляционного устройства [17]**

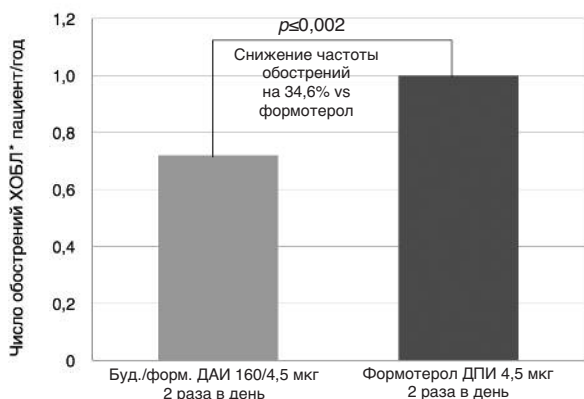
Хорошая координация		Плохая координация	
Скорость вдоха		Скорость вдоха	
>30 л/мин	<30 л/мин	>30 л/мин	<30 л/мин
ДПИ	ДАИ	ДПИ	ДАИ + спейсер
ДАИ	Жидкостной ингалятор	ДАИ-АВ	Жидкостной ингалятор
Жидкостной ингалятор	Небулайзер	ДАИ + спейсер	Небулайзер
ДАИ-АВ		Жидкостной ингалятор	
Небулайзер		Небулайзер	

Рис. 7. Время развития бронходилатационного эффекта при использовании ингаляционных препаратов [24].



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

Рис. 8. Частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ [25].



\*Ухудшение течения заболевания, потребовавшее назначения системных ГКС и/или госпитализации.

регистрирован Симбикорт® Рапихалер в форме ДАИ со счетчиком доз (рис. 6). Возможность использования препарата при помощи ДАИ особенно важна для пациентов с хорошей координацией вдоха и активацией ингалятора, но недостаточным инспираторным потоком, что наиболее часто отмечается при выраженной бронхиальной обструкции [22]. Существенным преимуществом ингалятора Рапихалер является наличие счетчика доз. Одним из серьезных ограничений большинства ДАИ считается невозможность учета израсходованных и оставшихся доз, а значит, и определения времени замены ингалятора. Так, в ходе опроса пациентов с БА у 82% (71 из 87) респондентов, которые обнаружили свои ингаляторы с бронходилататором пустыми во время обострения БА, ингаляторы уже абсолютно не работали [23]. Отсутствие счетчика доз может привести как к применению ингалятора сверх указанных доз, соответственно, принятию неэффективной дозы препарата, так и к отказу от использования не полностью израсходованного устройства. Дополнительные ДАИ встроенным счетчиком доз позволяет пациентам контролировать потребление препарата и повышает приверженность назначенной терапии.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о высокой эффективности использования БУД/ФОРМ при помощи ДАИ. Время начала развития бронходилатационного эффекта при приеме препарата сопоставимо с таковым сальбутамола и достоверно меньше, чем у флутиказона/салметерола (рис. 7).

Применение БУД/ФОРМ в форме ДАИ у пациентов с ХОБЛ сопровождается достоверным уменьшением частоты обострений заболевания (рис. 8).

Таким образом, появление в клинической практике ДАИ, содержащего БУД/ФОРМ (Симбикорт® Рапихалер), позволяет расширить возможности применения препарата и повысить эффективность ингаляционной терапии у пациентов с недостаточным инспираторным потоком. Важным достоинством ингалятора Рапихалер является возможность «обратной связи» с пациентом, которая обеспечивается наличием в ингаляторе счетчика доз. Симбикорт® Рапихалер зарегистрирован как для лечения пациентов с БА (80/4,5 и 160/4,5 мкг), так и для лечения пациентов с ХОБЛ (160/4,5 мкг)\*.

## Заключение

Успех ингаляционной терапии у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями зависит как от применяемого лекарственного средства, так и от полноты его доставки в дыхательные пути. Выбор «правильного» ингалятора должен осуществляться с учетом предпочтений самого пациента и его индивидуальных возможностей использования ингаляционного устройства.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

## Литература/References

- Gardenhire DS, Burnett D, Strickland S et al. A guide to aerosol delivery devices for respiratory therapists. <http://www.aarc.org/wp-content/uploads/2018/01/aerosol-guides-for-rt-4th.pdf>
- Aydemir Y. Assessment of the factors affecting the failure to use inhaler devices before and after training. *Respir Med* 2015; 109 (4): 451–8.
- Melani A, Bonavia M, Cilenti V et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011; 105 (6): 930–8.
- Melani AS, Paleari D. Maintaining control of chronic obstructive airway disease: Adherence to inhaled therapy and risks and benefits of switching devices. *COPD* 2016; 13 (2): 241–50.
- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Update 2020). <http://www.goldcopd.org/>
- Usmani OS. Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. *Ther Clin Risk Manag* 2019; 15: 461–72.
- Capstick TG, Clifton IJ. Inhaler technique and training in people with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Expert Rev Respir Med* 2012; 6 (1): 91–103.
- Ghosh S, Ohar JA, Drummond MB. Peak Inspiratory Flow Rate in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Implications for Dry Powder Inhalers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2017; 30 (6): 381–7.
- Janssens W, VandenBrande P, Hardeman E et al. Inspiratory flow rates at different levels of resistance in elderly COPD patients. *Eur Respir J* 2008; 31: 78–83.
- Nsour WM, Alldred A, Corrado OJ et al. Measurement of peak inhalation rates with an In-Check Meter to identify an elderly patient's ability to use a Turbuhaler. *Respir Med* 2001; 95: 965–8.
- Malmberg LP, Ryttilä P, Happonen P et al. Inspiratory flows through dry powder inhaler in chronic obstructive pulmonary disease: age and gender rather than severity matters. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010; 5: 257–62.
- Mahler DA. Peak inspiratory flow rate as a criterion for dry powder inhaler use in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14 (7): 1103–7.
- Ghosh S, Pleasants RA, Ohar JA et al. Prevalence and factors associated with suboptimal peak inspiratory flow rates in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 585–95.
- Broeders ME, Molema J, Hop WC et al. The course of inhalation profiles during an exacerbation of obstructive lung disease. *Respir Med* 2004; 98: 1173–9.
- Loh CH, Peters SP, Lovings TM, Ohar JA. Suboptimal Inspiratory Flow Rates Are Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and All-Cause Readmissions. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14 (8): 1305–11.
- Sharma G, Mahler DA, Mayorga VM et al. Prevalence of Low Peak Inspiratory Flow Rate at Discharge in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2017; 4 (3): 217–24.

\*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симбикорт® Рапихалер 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза (аэрозоль для ингаляций дозированных) с учетом изменений №1. Регистрационное удостоверение ЛП-005555 от 30.05.2019 (перереформлено 05.03.2020).

17. Российское респираторное общество. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации (пересмотр 2018 года). <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo. Khronicheskaia obstruktivnaia bolezni' legkikh. Klinicheskie rekomendatsii (peresmotr 2018 goda). <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (in Russian).]
18. Partridge MR, Schuermann W, Beckman O et al. Effect on lung function and morning activities of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone in patients with COPD. *Ther Adv Respir Dis* 2009; 3: 147–57.
19. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2019. Available from: <http://www.ginasthma.org>
20. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74–81.
21. Welte T, Miravittles M, Hernandez P et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 741–50.
22. Broeders ME, Sanchis J, Levy ML et al. The ADMIT series – issues in inhalation therapy. 2. Improving technique and clinical effectiveness. *Prim Care Respir J* 2009; 18 (2): 76–82.
23. Sander N, Fusco-Walkert SJ, Harder JM et al. Dose counting and the use of pressurized metered-dose inhalers: running on empty. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97 (1): 34–8.
24. Lindberg A, Szalai Z, Pullerits T et al. Fast onset of effect of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone and salbutamol in patients with chronic obstructive pulmonary disease and reversible airway obstruction. *Respirology* 2007; 12 (5): 732–9.
25. Sharafkhaneh A, Southard JG, Goldman M et al. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respir Med* 2012; 106 (2): 257–68.

---

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Романовских Анна Геннадьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: [anngerom@gmail.com](mailto:anngerom@gmail.com)

**Белоцерковская Юлия Геннадьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: [belo-yuliya@yandex.ru](mailto:belo-yuliya@yandex.ru)

**Смирнов Игорь Павлович** – ассистент каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

**Anna G. Romanovskikh** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: [anngerom@gmail.com](mailto:anngerom@gmail.com)

**Yuliya G. Belotserkovskaia** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: [belo-yuliya@yandex.ru](mailto:belo-yuliya@yandex.ru)

**Igor P. Smirnov** – Assistant, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

---

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.04.2020

## «Боткинские четверги»

Уважаемый коллега!

Перед вами очередная публикация в рамках рубрики «Боткинские четверги», основу которой составляют регулярно проводимые на базе Городской клинической больницы им. С.П. Боткина клиничко-рентгенологические консилиумы, в которых наряду с врачами больницы принимают участие сотрудники и слушатели кафедр рентгенологии и радиологии (заведующий кафедрой – профессор И.Е. Тюрин) и пульмонологии (заведующий кафедрой – профессор А.И. Синопальников) Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России<sup>1,2</sup>. Свидетельством известности и востребованности подобных консилиумов является и участие в них врачей других больниц, госпиталей, поликлиник и сотрудников высших медицинских образовательных учреждений столицы. Так, обсуждаемый ниже клинический случай представлен сотрудниками ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» и ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.



СИНОПАЛЬНИКОВ Александр Игоревич



ТЮРИН Игорь Евгеньевич

Клинический случай

## Вероятный аутоиммунный легочный альвеолярный протеиноз

В. Кинтана<sup>1</sup>, С.А. Рачина<sup>✉1</sup>, С.Н. Авдеев<sup>2</sup>, И.Е. Тюрин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 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>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

✉Svetlana.Ratchina@antibiotic.ru

### Аннотация

Легочный альвеолярный протеиноз – редкий пульмонологический синдром, характеризующийся накоплением в альвеолах белково-липидных комплексов вследствие нарушения утилизации сурфактанта альвеолярными макрофагами. Отсутствие патогномичных симптомов и признаков, а также патологических изменений при рутинных методах исследования является одной из причин его несвоевременной диагностики. В статье представлено клиническое наблюдение пациентки 51 года с прогрессирующей одышкой и инфильтратами в легких, которые изначально трактовались как проявление двусторонней пневмонии. При компьютерной томографии высокого разрешения органов грудной клетки выявлен характерный для синдрома паттерн crazy raving (участки уплотнения легочной ткани по типу матового стекла с видимыми в них ретикулярными структурами). Типичные для легочного альвеолярного протеиноза изменения обнаружены также при исследовании бронхоальвеолярного лаважа и оценке диффузионной способности легких.

**Ключевые слова:** легочный альвеолярный протеиноз, симптом crazy raving, дифференциальная диагностика одышки.

**Для цитирования:** Кинтана В., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е. Клинический случай. Вероятный аутоиммунный легочный альвеолярный протеиноз. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 61–64. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200008

Clinical Case

## Possible autoimmune pulmonary alveolar proteinosis

Vendi E.T. Kintana<sup>1</sup>, Svetlana A. Ratchina<sup>✉1</sup>, Sergei N. Avdeev<sup>2</sup>, Igor E. Tiurin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

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

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

✉Svetlana.Ratchina@antibiotic.ru

### Abstract

Pulmonary alveolar proteinosis is a rare pulmonary syndrome characterized with accumulation of lipoprotein complexes in alveoli as a result of disturbance of utilization of surfactant by alveolar macrophages. Lack of pathognomonic symptoms and signs as well as pathological changes in routine examination methods is one of the reasons of its untimely diagnosis. The article presents a clinical case of a 51-year-old patient with progressive shortness of breath and lung infiltrates that were interpreted as a sign of bilateral pneumonia. High-resolution computer tomography of chest organs showed a typical pattern for this syndrome, so-

<sup>1</sup>Первую статью, открывшую рубрику, читайте в №11 2019 г. на портале <https://con-med.ru/>

<sup>2</sup>Информацию о времени и месте проведения очередных консилиумов вы сможете узнать у доцента кафедры пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Анны Геннадьевны Романовских, телефон 8(903)575-05-13.

called crazy paving (segments of pulmonary tissue induration, ground-glass opacity, with visualized reticular structures). Changes typical to alveolar proteinosis were also found when bronchoalveolar lavage was studied and lung diffusion capacity was evaluated.

**Key words:** pulmonary alveolar proteinosis, crazy paving symptom, shortness of breath differential diagnosis.

**For citation:** Kintana V., Rachina S.A., Avdeev S.N., Tiurin I.E. Possible autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 61–64. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200008

Легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП) – редкий пульмонологический синдром, характеризующийся накоплением в альвеолах белково-липидных комплексов вследствие нарушения утилизации сурфактанта альвеолярными макрофагами [1]. Распространенность ЛАП варьируется от 2 до 7 случаев на 1 млн взрослого населения [1–3].

Выделяют разные формы ЛАП: врожденная (генетическая), аутоиммунная (идиопатическая) и вторичная. Аутоиммунная форма обусловлена образованием антител к гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору (ГМ-КСФ), что приводит к нарушению регуляции работы альвеолярных макрофагов, утилизирующих сурфактант [4]. На нее приходится около 90% всех случаев ЛАП.

Необходимо отметить, что жалобы и результаты рутинных лабораторных исследований при ЛАП неспецифичны, что нередко является причиной его несвоевременной диагностики. Наиболее частой жалобой у больных ЛАП является прогрессирующая одышка, реже встречается кашель (сухой или со скудной мокротой) [5, 6]. При физическом обследовании патологических изменений у большинства пациентов с ЛАП также не обнаруживается. Наличие и степень выраженности гипоксемии зависят от тяжести заболевания.

При спирометрии патологические изменения у пациентов с ЛАП обычно выражены незначительно или отсутствуют вообще [1].

Важную роль в первичной диагностике ЛАП играют рентгенологические методы исследования, в частности компьютерная томография высокого разрешения (КТВР). При ЛАП выявляется паттерн crazy paving, или «булыжной мо-

стовой», для которого характерно наличие зон снижения прозрачности легочной паренхимы по типу матового стекла с утолщенными междольковыми перегородками [1, 7, 8]. Данные участки резко отграничены от нормальной легочной ткани, что придает изображению вид географической карты.

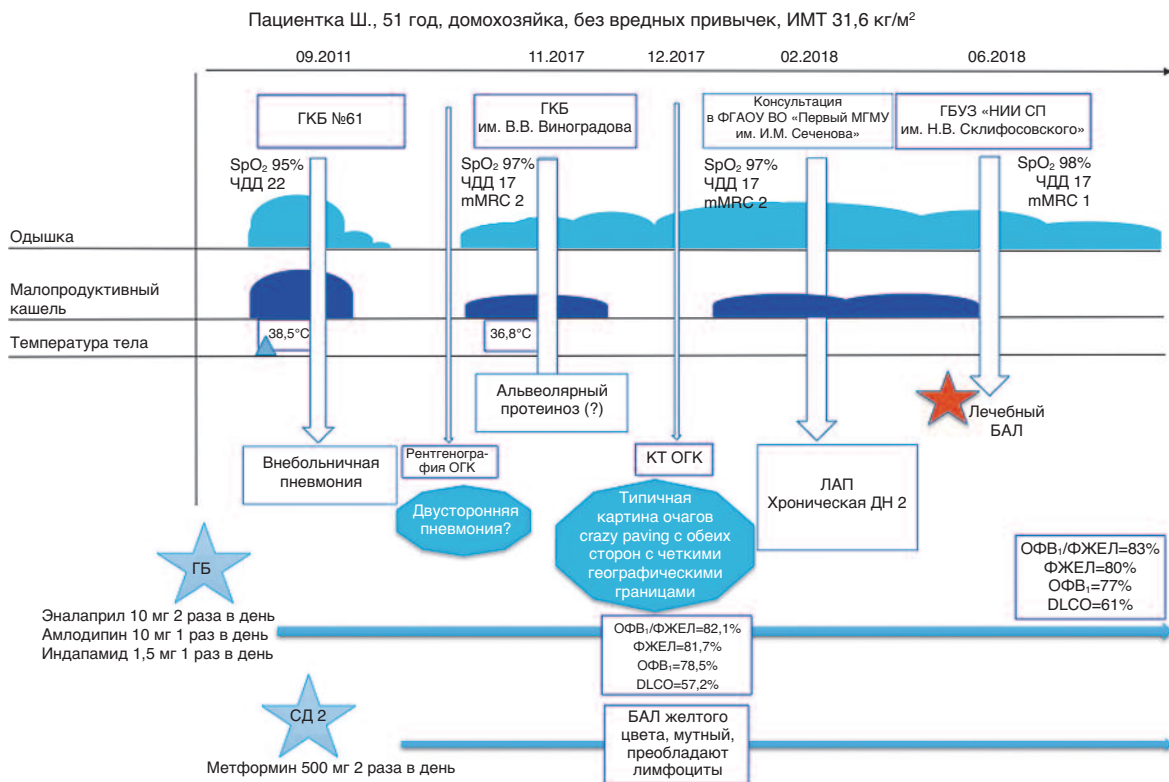
Важное диагностическое значение имеет исследование бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) – при ЛАП он является мутным, молочно-белого или желтоватого цвета, образует белый осадок. При цитологическом исследовании характерно увеличение общего количества клеток с преобладанием лимфоцитов и высоким содержанием пенистых макрофагов с включением эозинофильных гранул. Для аутоиммунной формы ЛАП достаточно специфичной является положительная реакция содержимого БАЛ при окрашивании реактивом Шиффа (PAS-реакция) [5, 8].

Для диагностики аутоиммунного ЛАП также используется определение уровня антител в сыворотке крови и БАЛ к ГМ-КСФ, однако данный метод исследования недоступен в Российской Федерации.

ЛАП необходимо дифференцировать с несколькими заболеваниями, протекающим со сходными симптомами и рентгенологическими изменениями, в частности аденокарциномой легкого, гиперсенситивным пневмонитом, пневмоцистной пневмонией, липоидной пневмонией [5, 8].

В лечении ЛАП применяется несколько методов, одним из наиболее эффективных остается лечебный БАЛ [9, 10]. В 85% случаев после проведения общего лаважа легких пациенты демонстрируют клиническое улучшение, положи-

Рис. 1. Схема истории болезни пациентки Ш.



Примечание. ИМТ – индекс массы тела, SpO<sub>2</sub> – сатурация крови кислородом, ДН 2 – дыхательная недостаточность 2-й степени, ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

тельную динамику рентгенологических и функциональных данных. Необходимо отметить, что примерно в 50% случаев достаточно проведения одной процедуры, остальные пациенты нуждаются в повторном лечебном БАЛ.

В данном клиническом наблюдении представлен случай вероятного аутоиммунного ЛАП, диагностированного у пациентки с прогрессирующей одышкой.

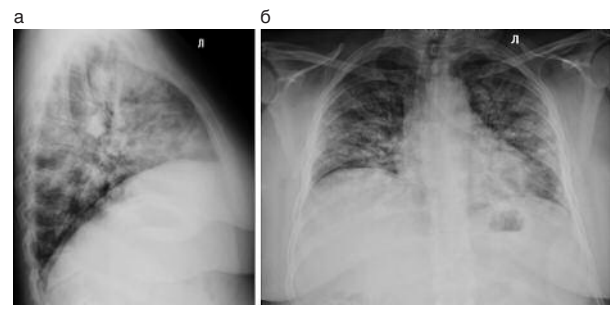
**Больная Ш., 51 год,** без вредных привычек, с длительным анамнезом гипертонической болезни – ГБ (постоянный прием комбинированной антигипертензивной терапии) и сахарного диабета 2-го типа – СД 2 (получает метформин), в **ноябре 2017 г.** отметила появление одышки при физической нагрузке, интенсивность которой прогрессивно нарастала. Это послужило поводом для обращения в поликлинику по месту жительства, где при рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) выявлены инфильтративные изменения в легких, с направительным диагнозом «двусторонняя пневмония» пациентка госпитализирована в ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова» Департамента здравоохранения г. Москвы (рис. 1).

**Данные физического обследования** при поступлении не выявили каких-либо значимых изменений. Частота дыхательных движений (ЧДД) 19 в минуту, SpO<sub>2</sub> 97% (при дыхании комнатным воздухом). Одышка при оценке по шкале выраженности одышки (mMRC) умеренная.

**Результаты дополнительного обследования:** в общем анализе крови выявлены микроцитарная гипохромная анемия – гемоглобин 112 г/л (норма 120–140), незначительное снижение лейкоцитов  $3,7 \times 10^9/\text{л}$  (норма 4–9) за счет фракции нейтрофилов. В биохимическом анализе крови – без значимых изменений, уровень С-реактивного белка – 2 мг/л (норма 0–5).

**На рентгенограмме ОГК** в прямой и правой боковой проекции (рис. 2) в обоих легких выявлены множественные

**Рис. 2. Обзорные рентгенограммы грудной клетки в прямой передней (а) и правой боковой (б) проекциях пациентки Ш., первичное исследование.** В обоих легких множественные участки затенения легочной ткани низкой интенсивности (матовое стекло) без четких контуров, преобладающие в нижних легочных полях.

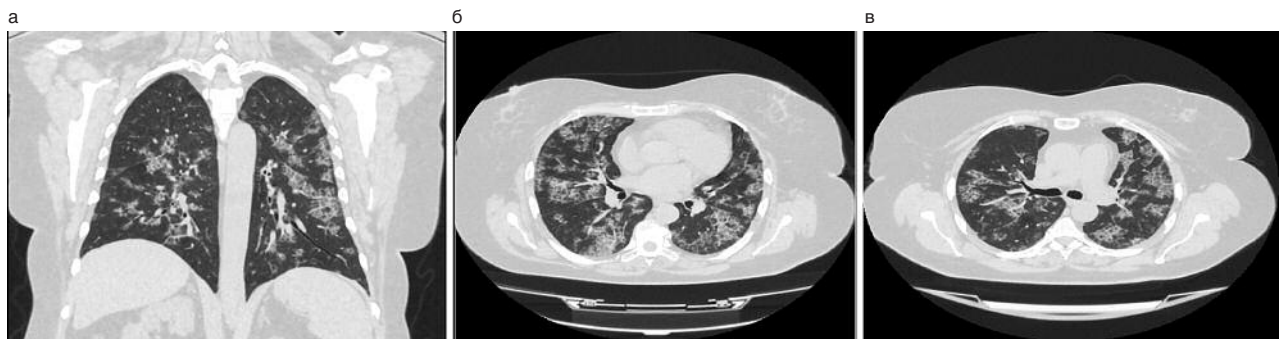


участки затенения разной величины низкой интенсивности (матовое стекло), число и размер которых нарастают от верхушек к диафрагме.

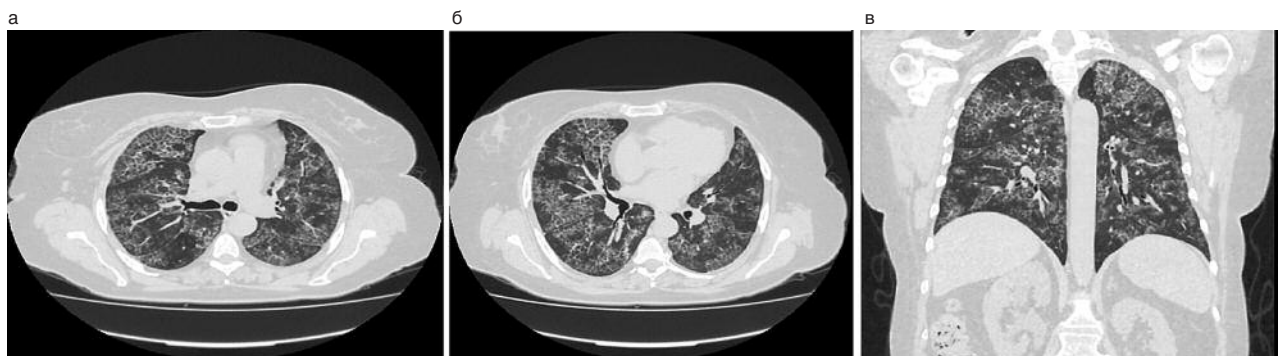
Учитывая отсутствие лихорадки и лабораторно-воспалительного синдрома, диагноз пневмонии расценен как маловероятный, для уточнения характера изменений в легочной паренхиме пациентке выполнена **КТВР ОГК**, обнаружены участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с видимыми в них ретикулярными структурами (симптом crazy paving), преобладающими в кортикальных отделах и нижних долях легких (рис. 3).

При бронхоскопии выявлен распространенный катаральный эндобронхит, жидкость БАЛ – желтая, мутная, с образованием осадка белого цвета; при цитологическом исследовании – с преобладанием лимфоцитов, без атипичных клеток. Результаты исследования функции внешнего дыхания (форсированная спирометрия, бодиплетизмография)

**Рис. 3. Компьютерные томограммы грудной клетки (а, б) и реформации во фронтальной плоскости (в) пациентки Ш., 2017 г.** Участки уплотнения легочной ткани по типу матового стекла с видимыми в них ретикулярными структурами (симптом crazy paving), преобладающие в кортикальных отделах и нижних долях легких.



**Рис. 4. Компьютерные томограммы грудной клетки (а, б) и реформации во фронтальной плоскости (в).** Исследование пациентки Ш. в динамике через 2 года. Участки уплотнения легочной ткани по типу матового стекла увеличились в размерах, более отчетливо стали видны септальные линии на фоне матового стекла (симптом crazy paving, наблюдающийся у большинства больных с альвеолярным протеинозом).



не выявили значимых изменений (см. рис. 1), однако отмечено умеренное снижение диффузионной способности легких (диффузионная способность легких по монооксиду углерода – DLCO 57% от должного).

Таким образом, на основании анамнеза, жалоб, результатов физического обследования, лабораторных и инструментальных исследований у пациентки **предположено наличие ЛАП**. Учитывая отсутствие заболеваний и известных факторов риска, которые могут приводить к нарушению функциональной активности и/или снижению количества альвеолярных макрофагов, заболевание расценено как проявление аутоиммунного ЛАП (определение уровня антител в сыворотке крови и БАЛ к ГМ-КСФ не проводилось ввиду недоступности данного исследования в РФ).

В феврале 2018 г. пациентке выполнен лечебный БАЛ. После процедуры пациентка отметила значительное уменьшение одышки и увеличение переносимости физической нагрузки, в динамике также отмечался небольшой прирост DLCO с 57 до 61% (см. рис. 1).

При **КТ ОГК**, выполненной в динамике через 1,5 года, отмечается отрицательная динамика в виде увеличения в размерах участков уплотнения легочной ткани на фоне более отчетливо видимых септальных линий (рис. 4), что, учитывая прогрессирующую одышку, значительное снижение толерантности к физической нагрузке, может рассматриваться как показание к повторному лечебному БАЛ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Кинтана Эрмоса Венди Татiana** – клинический ординатор, каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО РУДН

**Рачина Светлана Александровна** – д-р мед. наук, проф., каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО РУДН.  
E-mail: Svetlana.Ratchina@antibiotic.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3329-7846>

**Авдеев Сергей Николаевич** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), главный внештатный пульмонолог Минздрава России

**Тюрин Игорь Евгеньевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, главный внештатный специалист по лучевой диагностике Минздрава России

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

#### Литература/References

1. Borie R, Danien C, Debray MP et al. Pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir Rev 2011; 20: 98–107.
2. Rosen S, Castleman B, Liebow A. Pulmonary alveolar proteinosis. New Eng J Med 1958; 258: 1123–42.
3. McCarthy C, Avetisyan R, Carey BC et al. Prevalence and healthcare burden of pulmonary alveolar proteinosis. Orphanet J Rare Dis 2018; 13 (1): 129.
4. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis mechanisms of disease. N Engl J Med 2003; 349 (26): 2527–39.
5. Редкие заболевания легких. Диагностика и лечение. Под ред. А.В.Аверьянова. М.: МИА, 2016. [Rare lung diseases. Diagnosis and treatment. Ed. A.V.Averyanov. Moscow: MIA, 2016. (in Russian).]
6. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 752–62.
7. Akira M, Inoue Y, Arai T et al. Pulmonary Fibrosis on High-Resolution CT of Patients With Pulmonary Alveolar Proteinosis. Am J Roentgenol 2016; 207 (3): 544–51.
8. Илькович М.М. Альвеолярный протеиноз. В кн.: Респираторная медицина. 2 изд., переработанное и дополненное. Под ред. А.Г.Чучалина. Т. 3. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; с. 89–94. [Ilkovich M.M. Alveolar proteinosis. In: Respiratory Medicine. 2 ed., Revised and supplemented. Ed. A.G.Chuchalin. V. 3. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; p. 89–94. (in Russian).]
9. Leth S, Bendstrup E, Vestergaard H et al. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: treatment options in year 2013. Respirology 2013; 18: 82–91.
10. Ra SW, Park SE, Lee HK et al. Whole lung lavage using a rapid infusion system to treat a patient with pulmonary alveolar proteinosis. Yeungnam Univ J Med 2019. DOI: 10.12701/yujm.2019.00360

**Vendi E.T. Kintana** – Clinical Resident, People's Friendship University of Russia

**Svetlana A. Ratchina** – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia.  
E-mail: Svetlana.Ratchina@antibiotic.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3329-7846>

**Sergei N. Avdeev** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

**Igor E. Tiurin** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.04.2020



# Пример смерти больного от генерализованного туберкулезного процесса на поздней стадии ВИЧ-инфекции

И.Ю. Бабаева<sup>✉</sup>, А.В. Яцукова

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

<sup>✉</sup>irenb74@mail.ru

## Аннотация

В статье описан пример смерти больного от генерализованного туберкулезного процесса на поздней стадии ВИЧ-инфекции. Проанализированы история болезни и патологоанатомический эпикриз пациента с целью усовершенствования диагностики генерализованного туберкулезного процесса у больных на поздней стадии ВИЧ-инфекции на основе клинических, рентгенологических данных, изменений иммунологического статуса. Пункционная биопсия различных органов имеет большую диагностическую ценность для выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Авторы акцентируют внимание на том, что туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией имеет высокий риск генерализации процесса с поражением практически всех органов и тканей, протекает злокачественно и быстро приводит к гибели больных.

**Ключевые слова:** генерализованный туберкулез, поздняя стадия ВИЧ-инфекции, микробиологическая диагностика, иммунодиагностика, лучевая диагностика, пункционная биопсия, гистология биопсийного материала.

**Для цитирования:** Бабаева И.Ю., Яцукова А.В. Пример смерти больного от генерализованного туберкулезного процесса на поздней стадии ВИЧ-инфекции. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 65–69. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200042

## Clinical Case

# Example of death of a patient from a generalized tuberculosis process at a late stage of HIV infection

Irina Iu. Babaeva<sup>✉</sup>, Alina V. Yatsukova

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

<sup>✉</sup>irenb74@mail.ru

## Abstract

The article presents an example of a lethal outcome in a patient with disseminated tuberculosis comorbid with advanced stage of HIV infection. Patient's medical history and anatomico-pathological results were analyzed in order to improve diagnostics of disseminated tuberculosis in patients with advanced stage of HIV infection according to clinical and radiological data, and immune status changes. Puncture biopsy of different organs is of significant diagnostic value for tuberculosis detection in patients with HIV infection. The authors emphasize that tuberculosis comorbid with HIV infection has a high risk of process dissemination with involvement of all organs and tissues, has an acute course and results in patients' death in a short time.

**Key words:** disseminated tuberculosis, advanced stage of HIV infection, microbiological diagnostics, immunodiagnostics, radiological diagnostics, puncture biopsy, biopsy material histology.

**For citation:** Babaeva I.Iu., Yatsukova A.V. Example of death of a patient from a generalized tuberculosis process at a late stage of HIV infection. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 65–69. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200042

## Введение

С 2008 г. распространенность ВИЧ-инфекции стала превышать распространенность туберкулеза, заболеваемость ВИЧ-инфекцией – с 2014 г., смертность от ВИЧ-инфекции – с 2015 г. Показатели заболеваемости туберкулезом в 2018 г. выше, чем показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией, только в Южном, Северо-Кавказском и Дальневосточном федеральных округах. Показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией выше, чем показатели заболеваемости туберкулезом, в Центральном, Северо-Западном, Приволжском, Уральском и Сибирском федеральных округах [1, 2]. В Краснодарском крае за период 2015–2017 гг. произошло снижение смертности от туберкулеза, достигнув показателя 4,6 на 100 тыс. населения. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией по Краснодарскому краю за период 2015–2017 г. увеличилась с 36,0 до 47,2 на 100 тыс. населения, т.е. в 1,3 раза. В Краснодарском крае удельный вес больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, составил 8,3% на 2015 г., а на 2017 г. – 11,0% [1].

Пик заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией приходится на возраст 35–44 года. Показатель смертности от туберкулеза, который сейчас практически не включает умерших от туберкулеза, инфицированных ВИЧ-инфекцией, в 2018 г. (5,9 на 100 тыс. населения) ниже минимального показателя смертности от туберкулеза, который фиксировался в России с 1989 г. (7,4 на 100 тыс. населения). Туберкулез может возникать на любой фазе развития ВИЧ-инфекции, а его клинические проявления четко соот-

ветствуют степени нарушения иммунного статуса пациента. Если туберкулез у инфицированных ВИЧ пациентов развивается относительно рано в ходе ВИЧ-инфекции, заболевание часто проявляется легочной формой. По мере прогрессирования иммунодепрессии развиваются туберкулез лимфатической системы и поражение серозных оболочек (плевра, брюшина и перикард), а затем и туберкулезный менингит. При низком числе клеток CD4+ (50–100 клеток) часто развивается диссеминированный туберкулез легких. ВИЧ-инфекция может влиять на эпидемиологию туберкулеза тремя разными способами: способствуя реактивации эндогенной инфекции микобактериями туберкулеза (МБТ), полученной в прошлом до заражения ВИЧ; облегчая быстрое прогрессирование в активный туберкулез вновь полученной инфекции *M. tuberculosis*; путем передачи МБТ от пациентов, у которых туберкулез развился из-за ВИЧ-инфекции, в общую популяцию [1, 2].

Диагностика генерализованного туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией вызывает серьезные трудности, что связано с особенностями его диагностики, низкой осведомленностью врачами общей лечебной сети об особенностях патологии, течения туберкулеза на разных стадиях ВИЧ-инфекции. Лечение сочетанной патологии крайне сложно, особенно при выделении в материале пациента штамма *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). В настоящее время в режимах терапии больных туберкулезом с МЛУ рекомен-

**Рис. 1. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки от 15.11.2017 больного Б. 38 лет.**



довано применение бедаквилина, эффективность которого доказана не только в исследованиях, но и в клинической практике [3–6]. Применение бедаквилина у пациентов с ВИЧ-инфекцией ограничено организационными подходами и малым опытом применения препарата в этой категории больных.

**Цель исследования** – проанализировать историю болезни пациента Б. с целью усовершенствования диагностики генерализованного туберкулезного процесса у больных на поздней стадии ВИЧ-инфекции на основе клинических, рентгенологических данных и изменений иммунологического статуса.

### Материалы и методы

Патоморфологические исследования выполнены на аутопсийном материале пациента Б. 38 лет, история болезни №1666. Изучены протокол вскрытия, патологоанатомический диагноз и заключения. Исследования проводились в ГБУЗ «Клинический противотуберкулезный диспансер» (КПТД) Минздрава Краснодарского края.

### Результаты и обсуждение

Больной Б. 21.11.2017 экстренно госпитализирован в КПТД с диагнозом: ВИЧ-инфекция, IVB стадия вторичных заболеваний, фаза прогрессирования в отсутствие антиретровирусной терапии (АРВТ). Диссеминированный туберкулез легких, фаза инфильтрации и распада. МБТ (+). МЛУ (к стрептомицину, изониазиду и рифампицину). ПА группа диспансерного учета. Место жительства не установлено (бомж). Не работает.

Из анамнеза: туберкулез впервые выявлен в 2015 г. в виде диссеминированного туберкулеза легких, фаза инфильтрации и распада, МБТ (+). МЛУ (к изониазиду и рифампицину). Левосторонний экссудативный плеврит. IA группа диспансерного учета. Курс специфической химиотерапии начал в октябре 2015 г. по IV режиму (левофлоксацин, пиразинамид, протионамид, капреомидин) в условиях ОБТОД №2 КПТД, осенью 2016 г. лечение прервано. Лечился нерегулярно, неоднократно самовольно прерывал терапию (последний раз – в январе 2016 г.). В 2015 г. впервые установлена ВИЧ-инфекция методом иммуноферментного анализа, назначена АРВТ (ламивудин, эфавиренз, ставудин, абакавир), которая прервана в ноябре 2016 г. Иммунограмма от 11.10.2017: CD4+ (15%) 126 клеток, РНК – 1 970 000 копий. Для проведения основного курса противотуберкулезной терапии внепланово госпитализирован 21.11.2017 в ОБТОД №2 КПТД. Курит. Злоупотребляет алкоголем. Место жительства не установлено

(бомж). Не работает. Объективный статус при поступлении: состояние тяжелое, обусловлено дыхательной, сердечно-сосудистой, печеночной недостаточностью, выраженной интоксикацией, кахексией. Температура тела 39,2°C. Жалобы на общую слабость, кашель со слизистой мокротой, потливость, повышение температуры тела по вечерам до 38°C, одышка при незначительной физической нагрузке, потеря массы тела до кахексии. Масса тела – 48 кг. Рост – 180 см. При осмотре: питание пониженное, кожные покровы бледной окраски, сыпи нет, астеничного телосложения. На слизистой языка, щек, мягкого неба – белесоватые наложения. Лимфоузлы всех групп увеличены до 0,5 см, безболезненные при пальпации.

Аускультативно над легкими дыхание с обеих сторон жесткое, хрипы сухие. Частота дыханий – 22 в 1 минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Частота сердечных сокращений – 84 в 1 минуту. Артериальное давление – 90/60 мм рт. ст. Живот – мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень пальпируется у края реберной дуги, плотно-эластичной консистенции. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Сознание ясное. Менингеальных и очаговых симптомов нет. Периферические отеки отсутствуют. Мочеиспускание не нарушено. Стул – 1 раз в день, самостоятельно, оформленный, без патологических примесей.

При обзорной рентгенографии органов грудной клетки (15.11.2017): слева – ниже IV ребра легочное поле затемнено за счет наличия жидкости в плевральной полости с косой верхней границей. С обеих сторон, преимущественно в S<sub>1</sub>–S<sub>2</sub>, разнокалиберные очаги с различной четкостью контуров. Справа – в S<sub>1</sub>–S<sub>2</sub> каверна размером 2,5×2,0 см. Внутригрудные лимфатические узлы увеличены (рис. 1).

Посев мокроты с определением чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам (№280085) на аппарате ВАСТЕС MGIT 960 от 07.12.2017: МБТ МЛУ (устойчивые к стрептомицину, изониазиду, протионамиду, рифампицину, пиразинамиду).

Пациенту начата терапия противотуберкулезными препаратами по IV режиму, интенсивная фаза: левофлоксацин – 0,75 г/сут, пиразинамид – 1,5 г/сут, протионамид – 0,75 г/сут, парааминосалициловая кислота – 9,0 г/сут, капреомидин – 1,0 мл/сут.

Общий анализ крови от 22.11.2017: СОЭ – 70 мм/ч, лимфоциты – 0,41×10<sup>9</sup>/л, эритроциты – 2,90×10<sup>12</sup>/л, гранулоциты – 9,13×10<sup>9</sup>/л.

Реакция с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест) от 22.11.2017 отрицательная.

HBsAg (Hepatitis B surface Antigen), АТ HCV (антитела к вирусу гепатита С) – не обнаружены от 22.11.2017 №83 (3233).

При подозрении на туберкулезный менингит проведена пункция спинномозговой жидкости (СМЖ): полимеразная цепная реакция (ПЦР) СМЖ сбор 26.12.2017 №5471 – отрицательно. Посев СМЖ №31482 от 27.12.2017 (пришел 07.02.2018) – отрицательно. СМЖ на флору от 28.12.2017 №2477 – отрицательно. Микроскопия: СМЖ (от 26.12.2017 №31482) – кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены. Исследование СМЖ (от 26.12.2017 №38): 3 мл бесцветной жидкости, прозрачная. Клеточные элементы не обнаружены. Реакция Панди ++++. Белок – 0,17 г/л. Цитоз (три) 3. Окрашенный препарат – в поле зрения единичные (3) лимфоциты. Глюкоза 1,19 ммоль/л.

Гной на флору от 13.12.2017 – отрицательно.

Мокрота Vastec №28275 от 23.11.2017 МБТ (+). ЛУ. Рост МБТ 3+ (14.12.2017) №30353. МЛУ (устойчивость к стрептомицину, изониазиду, рифампицину, пиразинамиду и этамбутолу).

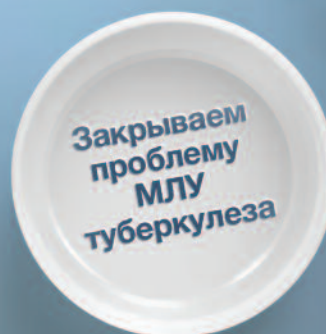
МБТ (+) [мокрота] посев от 23.11.2017. Дата постановки 01.12.2017 №28085 МЛУ (устойчивость к стрептомицину, изониазиду, рифампицину, пиразинамиду и этамбутолу).

Компьютерная томография (КТ) №3095 от 07.12.2017. Исследование выполнено на аппарате Optima CT520. Область

- ⊖ Новый механизм действия
- ⊖ Высокая бактерицидная активность
- ⊖ Высокая эффективность при МЛУ/ШЛУ ТБ
- ⊖ Сокращение длительности лечения
- ⊖ Сокращение периодов бактериовыделения\*



ЛП-002281-221013



Реклама

\*The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). Geneva, World Health Organization. 2013

 **Sirturo™**



**Generium**

123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10. Тел. +7 (495) 988-47-94



исследования – малый таз. Толщина реконструктивного среза – 1,25, ширина/шаг – 1,25. На прямой топограмме, серии аксиальных срезов и реконструкций получены изображения органов таза от уровня гребешковой линии до седалищных в нативном виде. В условиях нативного исследования методом КТ дифференцировка структур малого таза затруднена. Мочевой пузырь заполнен, контуры четкие, в полости мочевого пузыря по верхней, передней стенке определяется воздух размером 11×55×32 мм. Предстательная железа не визуализируется, в ее проекции воздушное скопление. На этом уровне определяется дефект передней стенки прямой кишки до 32×23 мм. В окружающих пространствах таза (в боковых, позадипрямокишечном, предпузырном, пузырнопрямокишечном) определяются множественные скопления неоднородно жидкостного содержимого с включениями повышенной плотности (нельзя исключить абсцесс). Клетчаточные пространства таза бесструктурны. Петли кишечника исследованного уровня заполнены жидкостным содержимым. Лимфатические узлы не дифференцируются. Признаков остеолитического, пластического процессов, травматических повреждений костных структур исследованного уровня не выявлено. Заключение: КТ-признаки множественных жидкостных скоплений в полости малого таза (нельзя исключить гнойно-воспалительные изменения, абсцессы); рис. 2.

Посев гноя из мочонки №30353 от 14.12.2017, результат 06.02.2018, МБТ (+).

ПЦР: гной из мочонки (от 14.12.2017 №5225): ДНК МБТ обнаружена, МЛУ (изониазид и рифампицин).

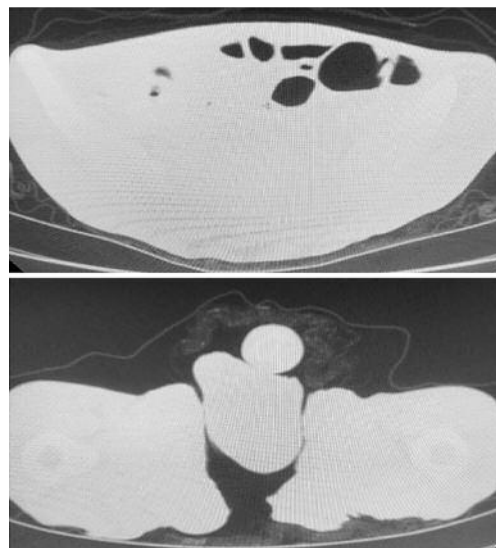
Исследование крови на вирусный гепатит С, вирусный гепатит В, сифилис – отрицательные результаты.

Электрокардиография от 22.11.2017: синусовая тахикардия – 120 в минуту. Вертикальное положение электрической оси.

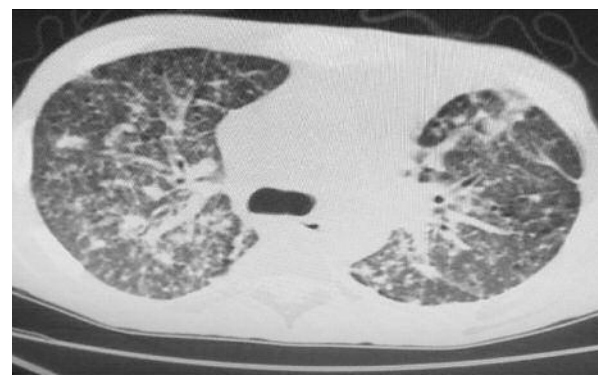
Общий анализ мочи от 22.11.2017 №1: цвет – светло-желтый, удельный вес – 1010, прозрачность – мутная, белок – 0,9 г/л, реакция – кислая, сахар, желчные пигменты – не обнаружены. Эпителий – 1–2 в поле зрения. Лейкоциты – в большом количестве. Эритроциты – 1–2 в поле зрения. Бактерии +.

КТ №3094 от 07.12.2017. Исследование выполнено на аппарате Optima CT520. Область исследования: грудная клетка. Толщина реконструктивного среза – 1,25, ширина/шаг – 1,25. На прямой топограмме, серии аксиальных срезов и реконструкций получены изображения органов грудной клетки от уровня верхушек легких до уровня задних синусов в нативном виде. Легкие несколько уменьшены в объеме за счет наличия ограниченных скоплений в латеро-базальных отделах, в большей мере слева, максимальными размерами справа – 68×14 мм, слева – до 118×34 мм, с затеком в междолевой плевре. В прилежащей легочной паренхиме линейные уплотнения (дисковидные ателектазы). Полисегментарно с обеих сторон на фоне деформированного легочного рисунка определяются множественные разнокалиберные очаги с разной четкостью контуров и тенденцией к слиянию, апикально с обеих сторон образующие участки уплотнения с деструктивными просветлениями, максимальными слева до 8 мм. Трахея и стволы бронхи проходимы. Внутригрудные лимфатические узлы множественные увеличены, максимальными размерами паратрахеально справа до 36×25 мм, многие с включениями пониженной плотности до жидкостных характеристик. В полости перикарда жидкость толщиной слоя до 26 мм. Свободная жидкость в задних синусах не определяется. Костные структуры просмотрены в специальном окне. Остеолитических, остеопластических очагов не выявлено. Заключение: КТ-признаки диссеминированного процесса легких с деструкцией с обеих сторон. Двухсторонний гидроторакс. Гидроперикард. Лимфаденопатия средостения (рис. 3).

**Рис. 2.** КТ органов малого таза №3095 от 07.12.2017 больного Б. 38 лет. Исследование выполнено на аппарате Optima CT520. Толщина реконструктивного среза – 1,25, ширина/шаг – 1,25.



**Рис. 3.** КТ органов грудной клетки №3094 от 07.12.2017 больного Б. 38 лет. Исследование выполнено на аппарате Optima CT520. Толщина реконструктивного среза – 1,25, ширина/шаг – 1,25.



Проводился курс специфической химиотерапии по IV режиму: амикацин – 0,75 мл внутримышечно; пиперазидон – 1,5 г; теризидон – 0,5 г; левофлоксацин – 0,75 г; противогрибковые препараты: флуконазол – 150 мг, бисептол – 480 мг в сочетании с дезинтоксикационной терапией (коррекция электролитных нарушений), симптоматической терапией.

Протокол прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала. Регистрационный номер – 251/1173-764. Макроскопическое описание: яичко с придатками на разрезе с гнойными полостями до 2,5 см. Заключение: гнойный орхоэпидидимит.

Клинический диагноз: ВИЧ-инфекция, IVB стадия вторичных заболеваний, фаза прогрессии на фоне прерванной АРВТ. Генерализованный туберкулез (диссеминированный туберкулез легких, фаза инфильтрации и распада; осумкованный плеврит справа. МБТ (+). МЛУ (устойчивость к стрептомицину, изониазиду и рифампицину). ПА группа диспансерного учета. Половой туберкулез. Туберкулез простаты. Левосторонний туберкулезный орхоэпидидимит. Очаговый кандидоз ротоглотки, субкомпенсированный. Очаговая лейкоплакия языка. Снижение массы тела более 10% тела (кахексия). Генерализованная лимфаденопатия. Дыхательная недостаточность 2–3-й степени. Легочно-сердечная недостаточность (ЛСН) 2-й степени. Пузырно-кишечный свищ. Стриктура уретры.

На фоне лечения состояние пациента прогрессивно ухудшалось за счет нарастания полиорганной недостаточности.

31.12.2017 в 14:27 зафиксирована остановка кровообращения, начат базовый комплекс сердечно-легочной реанимации. 31.12.2017 в 15:10 сердечно-легочная реанимация прекращена ввиду ее неэффективности, зафиксирована биологическая смерть.

Посмертный диагноз. Основной: В20.0 – ВИЧ-инфекция IVБ–В с проявлениями генерализованного туберкулеза, фаза прогрессии на фоне прерванной АРВТ. А19.1 – диссеминированный туберкулез легких, фаза инфильтрации и распада, МБТ (+). МЛУ (устойчивость к стрептомицину, изониазиду, рифампицину, пипразинамиду и этамбутолу). Гнойный орхоэпидидимит туберкулезной этиологии. Операция орхоэпидидимэктомия слева 13.12.2017. Абдоминальный туберкулез. Осложнения: полиорганная недостаточность (кахекия, дыхательная недостаточность 2–3-й степени, ЛСН 2-й степени, анемия). Сопутствующий: хронический гепатит. Токсикодисметаболическая энцефалопатия, ангиопатия сосудов сетчатки обоих глаз.

Протокол патологоанатомического вскрытия №8 от 02.01.2018. Для гистологического исследования взяты: легкие, сердце, печень, поджелудочная железа, почки, селезенка, надпочечники.

Патологоанатомический диагноз: код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – В20.0. Основное заболевание: ВИЧ-инфекция в стадии вторичных проявлений. Вторичное заболевание А19.0 – диссеминированный туберкулез легких с генерализацией процесса, поражением печени, селезенки. Осложнение основного заболевания: неравномерное венозное полнокровие и трофические изменения паренхиматозных органов и желез внутренней секреции. Двухсторонний фиброзный плеврит. Гепатоспленомегалия. Кахекия. Сопутствующие заболевания: операция от 13.12.2017 – орхоэпидидимэктомия. Хронический панкреатит.

Сопоставление заключительного клинического диагноза и патологоанатомического диагноза: совпадение основного диагноза.

Причина смерти: ЛСН.

Описание результатов микроскопического исследований: легкие – неравномерное полнокровие вен и капилляров межальвеолярных перегородок, альвеолярный отек, множественные эпителиоидноклеточные гранулемы с гигантскими клетками Пирогова–Лангханса, выраженная лимфоидная инфильтрация. В стенке бронхов фиброзирование, лимфолейкоцитарная инфильтрация. Сердце – неравномерное полнокровие сосудов, неравномерная гипертрофия и зернистая дистрофия кардиомиоцитов. Печень – неравномерное полнокровие центральных вен, полнокровие межбалочных капилляров, баллонная и крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. Множественные эпителиоидноклеточные гранулемы с гигантскими клетками Пирогова–Лангханса. Поджелудочная железа – неравномерное венозное полнокровие, перидуктальный и очаговый межучечный склероз. Селезенка – неравномерное венозное полнокровие, очагово-сливные кровоизлияния в пульпе; множественные эпителиоидноклеточные гранулемы с гигантскими клетками Пирогова–Лангханса. Почки – неравномерное полнокровие капилляров стромы и клубочков, зернистая дистрофия эпителия извитых канальцев, рассеянная лимфо-лейкоцитарная инфильтрация. Гнойный орхоэпидидимит.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Бабеева Ирина Юрьевна** – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней и физиопульмонологии ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: irenb74@mail.ru

**Яцуква Алина Владимировна** – ассистент каф. инфекционных болезней и физиопульмонологии ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: Dr.Yatsukova@yandex.ru

#### Выводы

1. При диссеминированном туберкулезе легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией высок риск быстрой генерализации процесса.
2. При распространенном генерализованном туберкулезе поражаются, как правило, все органы и ткани, включая и те, в которых туберкулезное воспаление развивается редко. При остром злокачественном течении туберкулеза – в легких обычно не успевают формироваться каверны, особенно при отсутствии АРВТ.
3. Туберкулез на фоне ВИЧ-инфекции протекает злокачественно и быстро приводит к гибели больных, характеризуется тяжелым клиническим течением с гематогенной генерализацией процесса во все органы, с выделением возбудителя в мокроте и другом патологическом материале [3], что подтверждено и данным клиническим случаем. Пункционная биопсия этих органов может иметь большую диагностическую ценность для выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

#### Литература/References

1. Социально значимые заболевания населения России в 2018 году (статистические материалы). Сборник. М., 2019; с. 72.  
[Socially significant diseases of the Russian population in 2018 (statistical materials). Collection. Moscow, 2019; p. 72 (in Russian).]
2. Нецаева О.Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России. Туберкулез и болезни легких. 2019; 97 (11): 7–17.  
[Nechaeva O.B. Sotsial'no znachimye infektsionnye zabolovaniia, predstavliaiushchie biologicheskuiu ugrozu naseleniiu Rossii. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2019; 97 (11): 7–17 (in Russian).]
3. Тихонова Л.Ю., Соколова В.В., Тарасюк И.А. и др. Опыт применения препарата Бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области. Туберкулез и болезни легких. 2018; 96 (6): 45–50.  
[Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasiuk I.A. et al. Opyt primeneniia preparata Bedakvilin u bol'nykh tuberkulezom s mnozhestvennoi lekarstvennoi ustoychivost'iu vozбудitelia v Amurskoi oblasti. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2018; 96 (6): 45–50 (in Russian).]
4. Морозова Т.И., Отпущеникова О.Н., Докторов Н.П., Данилов А.Н. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулез и болезни легких. 2016; 2: 29–35.  
[Morozova T.I., Otpushchennikova O.N., Doktorova N.P., Danilov A.N. Opyt primeneniia preparata bedakvilin v lechenii bol'nykh tuberkulezom legkikh s lekarstvennoi ustoychivost'iu vozбудitelia. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2016; 2: 29–35 (in Russian).]
5. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. Eur Respir J 2017; 49: 6.
6. Голубчиков П.Н., Крук Е.А., Мишустин С.П. и др. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты. Туберкулез и болезни легких. 2019; 97 (8): 38–45. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45>  
[Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P. i dr. Opyt lecheniia bol'nykh tuberkulezom s shirokoi lekarstvennoi ustoychivost'iu vozбудitelia, v tom chisle s dlitel'nym primeneniem bedakvilina, v Tomskoi oblasti: neposredstvennye i otdalennye rezul'taty. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2019; 97 (8): 38–45. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45> (in Russian).]
7. Ерохин В.В., Земскова З.С., Шилова М.В. Патологическая анатомия туберкулеза. М., 2000.  
[Erokhin V.V., Zemskova Z.S., Shilova M.V. Pathological anatomy of tuberculosis. Moscow, 2000 (in Russian).]

**Irina Iu. Babaeva** – D. Sci. (Med.), Prof., Kuban State Medical University. E-mail: irenb74@mail.ru

**Alina V. Yatsukova** – Assistant, Kuban State Medical University. E-mail: Dr.Yatsukova@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.04.2020

# Некротический (злокачественный) наружный отит: современный обзор диагностики и лечения

Е.В. Пчеленок<sup>✉</sup>, С.Я. Косяков, А.К. Винников

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия  
✉epchelenok@yandex.ru

## Аннотация

Проведен обзор современных принципов диагностики и лечения некротического наружного отита, который является редким заболеванием, однако по мере прогрессирования и при отсутствии адекватного лечения имеет тенденцию к распространению до костей основания черепа, что может привести к летальному исходу. В группу риска входят пожилые пациенты с сахарным диабетом и пациенты с различными иммунными нарушениями. Рассмотрены основные инфекционные агенты в развитии некротического наружного отита, основным из которых является синегнойная палочка. Представлены обязательные и дополнительные диагностические критерии, которыми необходимо руководствоваться при постановке диагноза. В лечебной тактике основное место занимает антибиотикотерапия. Препаратами выбора являются фторхинолоны и цефалоспорины III поколения, при этом ученые до настоящего времени обсуждают длительность терапии, которая чаще всего составляет 6 нед. Дискутабельным остается вопрос о хирургическом лечении, освещены показания и результаты данного метода у пациентов с некротическим наружным отитом.

**Ключевые слова:** некротический наружный отит, сахарный диабет, злокачественный наружный отит.

**Для цитирования:** Пчеленок Е.В., Косяков С.Я., Винников А.К. Некротический (злокачественный) наружный отит: современный обзор диагностики и лечения. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 70–73. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200021

## Review

# Necrotizing (malignant) external otitis: a modern review of diagnosis and management

Ekaterina V. Pchelenok<sup>✉</sup>, Sergei Ya. Kosyakov, Alexander K. Vinnikov

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
✉epchelenok@yandex.ru

## Abstract

A review of modern principles of diagnosis and treatment of necrotic external otitis, which is a rare disease, is conducted, however, as it progresses and in the absence of adequate treatment, the treatment tends to spread to the bones of the skull base, which can lead to death. The risk group includes elderly patients with diabetes mellitus and patients with various immune disorders. The main infectious agents in the development of necrotic external otitis, the main of which is *Pseudomonas aeruginosa*, are considered. Mandatory and additional diagnostic criteria, which should be followed when establishing a diagnosis are presented. In therapeutic tactics, antibiotic therapy the main place. The fluoroquinolones and cephalosporins of the third generation are the drugs of choice, with scientists still discussing the duration of therapy, which most often is 6 weeks. The question of surgical treatment remains debatable, the indications and results of this method in patients with necrotizing external otitis are highlighted.

**Key words:** necrotizing external otitis, diabetes mellitus, malignant external otitis.

**For citation:** Pchelenok E.V., Kosyakov S.Ya., Vinnikov A.K. Necrotizing (malignant) external otitis: a modern review of diagnosis and management. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 70–73. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200021

## Введение

Некротический (злокачественный) наружный отит (ННО) является редким воспалительным заболеванием наружного слухового прохода (НСП) и височной кости [1]. В тяжелых случаях процесс при ННО демонстрирует тенденцию к распространению по мягким тканям до костей основания черепа, что может привести к развитию остеомиелита. Термин «злокачественный» не вполне верный, так как данная патология не является опухолевым процессом, однако ННО распространяется и прогрессирует аналогично злокачественному заболеванию [2].

Впервые заболевание было описано в 1959 г. как случай прогрессирующего псевдомонадного остеомиелита височной кости у пациента с сахарным диабетом (СД) [3]. В дальнейшем J. Chandler (1968 г.) опубликовал доклад, в котором назвал данное заболевание злокачественным наружным отитом из-за высокого уровня смертности, непростого течения, распространения за пределы НСП, а также вследствие низкой эффективности лечения [4].

Частота встречаемости ННО среди всех дерматозов наружного уха составляет менее 1%, при этом в 90–100% случаев ННО сочетается с СД [5, 6]. В последние годы заболеваемость ННО демонстрирует тенденцию к росту: согласно данным NES (Hospital Episode Statistics), в Великобритании встречаемость ННО увеличилась в 6 раз с 1999 (n=67) по 2013 г. (n=421) [7]. Смертность от данной патологии снизилась в результате применения современных антибиотиков, но остается высокой – 33–53%, а в случае вовлечения в про-

цесс черепно-мозговых нервов достигает 80% [8, 9]. Болезнь в основном поражает взрослое население, в педиатрической практике встречается редко [10], однако описаны случаи ННО среди детей, страдающих СД или иммунным заболеванием [11].

Прогноз заболевания зависит от разных факторов. Считается, что длительность СД и уровень глюкозы в крови связаны с неблагоприятным прогнозом [12].

В связи с редкостью заболевания научно-обоснованные критерии постановки диагноза и схемы лечения не являются до конца проработанными; существуют различные методы, но отсутствуют четкие протоколы лечения [13]. Поэтому проведение научных исследований для оптимизации диагностики и лечения ННО является крайне актуальным [14].

## Этиология и патогенез

Традиционно считалось, что основным возбудителем при ННО является синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) [15]. Однако со временем появились сообщения о других инфекционных агентах, участвующих в патогенезе заболевания: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella oxytoca*, *Pseudomonas cepacia* [16]. Систематический обзор 2013 г., включавший 1185 случаев ННО, подтвердил, что синегнойная палочка является наиболее значимым бактериальным агентом в патогенезе заболевания – 76,2% [17]. Ряд авторов отмечает, что в развитии остеомиелита основания черепа большую роль играет ме-

тициллинрезистентный *S. aureus* [18]. В работе С. Hobson и соавт., в которую вошли пациенты с диагнозом ННО с 1995 по 2012 г., метициллинрезистентный золотистый стафилококк стал вторым по распространенности бактериальным штаммом [14].

Помимо бактериальных агентов, в патогенезе ННО могут участвовать и грибковые агенты, в частности, *Aspergillus fumigatus* и *Candida albicans* [19]. Но на данный момент не ясно, является ли грибковая флора первичным звеном патогенеза или же присоединяется при длительной антибактериальной терапии. Как правило, при грибковом поражении наблюдается отсутствие положительной динамики на фоне антибиотикотерапии [20].

Предрасполагающими факторами развития ННО традиционно считают пожилую возраст и СД [21]. Это связано с тем, что при СД, как правило, развиваются эндартериит, микроангиопатия, облитерация мелких сосудов, что способствует развитию ННО [22]. Также к факторам, предрасполагающим к ННО при СД, относят нарушение микроциркуляции и повышение кислотности ушной серы НСП, наличие в ней глюкозы. Кроме того, при СД у лейкоцитов, моноцитов и макрофагов снижена способность к хемотаксису и фагоцитозу, что приводит к повышению восприимчивости к *P. aeruginosa* [23]. Однако в последнее время контингент пациентов с ННО меняется: болезнь поражает все больше молодых лиц, не страдающих СД [24].

Еще одной группой пациентов, которая в большей степени подвержена ННО, являются люди с различными иммунными нарушениями: инфицированные ВИЧ, больные дерматитами, онкологическими заболеваниями, регулярно получающие иммуносупрессивную терапию, прошедшие через трансплантацию органов [25].

## Диагностика

Клиническая картина ННО включает гнойные выделения из уха (50–80% всех больных ННО), оталгию (встречается приблизительно в 75% случаев, причем боли, как правило, беспокоят ночью) [26], а также снижение слуха. При распространении инфекции возникают боль в височно-нижнечелюстном суставе, тризм жевательной мускулатуры, головная боль в височной и затылочной областях.

Многие исследования показали, что прогрессирование заболевания часто связано с поражением черепных нервов. Лицевой нерв поражается чаще других в связи с близостью к НСП шилососцевидного отверстия. Клинически поражение проявляется симптомами паралича лицевого нерва [27]. Кроме VII пары, в процесс может быть вовлечен подъязычный нерв, а также IX–XI пара. Тяжелые осложнения, такие как остеомиелит основания черепа, тромбоз яремной вены, сигмовидного синуса, верхнего и нижнего каменистых синусов, развитие менингита и абсцесса головного мозга, связаны с повышенным риском смертности. Эти осложнения трудно поддаются лечению и часто приводят к летальному исходу [12, 28].

D. Cohen и P. Friedman ввели в клиническую практику диагностические критерии ННО, главными целями которых были стратификация исходов ННО и дифференцирование ННО и простого тяжелого наружного отита. Ученые выделили два типа критериев – обязательные и дополнительные. К обязательным критериям отнесены оталгия, наличие отделяемого из уха, отечность стенок НСП, грануляции в слуховом проходе, микроабсцессы, наличие очага воспаления по данным скантинграфии. Дополнительными критериями являются наличие синегнойной палочки в мазке по результатам бактериологического исследования, позитивные данные радиологического исследования, СД, поражение черепно-мозговых нервов, истощение, пожилой возраст [29]. Для постановки диагноза ННО необходимо наличие всех обязательных критериев, в случае отсутствия одного критерия и улучшения состояния пациента через 1 нед после

госпитализации заболевание верифицируют как тяжелый наружный отит [30].

Согласно критериям D. Cohen и P. Friedman при радиологическом исследовании в НСП может быть обнаружена мягкая ткань [30]. Это можно увидеть на компьютерной томографии (КТ) височной кости [31]. Кроме того, на КТ возможно визуализировать костную деструкцию стенок НСП, свидетельствующую о вовлечении в патологический процесс костной ткани [16, 32].

Дифференциальную диагностику ННО необходимо проводить со злокачественными образованиями НСП, гранулематозными заболеваниями, злокачественными новообразованиями носоглотки, фиброзной дисплазией [33].

## Лечение

Успешное ведение пациентов с ННО подразумевает мультидисциплинарный подход и наблюдение оториноларинголога, эндокринолога, невролога, инфекциониста [11].

Основными направлениями лечения ННО с точки зрения большинства клиницистов, являются контроль гликемии и внутривенное введение антибиотиков. Часть специалистов отмечают, что в некоторых случаях возможно лечение антибактериальными препаратами per os, что позволяет осуществлять амбулаторное ведение пациентов [17]. Местное лечение в качестве монотерапии часто неэффективно [34], однако регулярная санация с введением антибиотиков местно в НСП является неотъемлемой частью терапии.

Препаратами выбора для системного применения являются фторхинолоны и цефалоспорины III поколения, рекомендованная длительность лечения – 6 нед [35]. Некоторые авторы рекомендуют также использовать аминогликозиды [14]. Фторхинолоны эффективны в отношении основного возбудителя ННО – *P. aeruginosa*, хорошо проникают в костную ткань, обладают отличной пероральной биодоступностью [36]. Выбор антибиотика зависит от бактериального агента, результата теста на антибиотикорезистентность, наличия аллергических реакций и общего состояния пациента [14].

В 2017 г. была опубликована работа по сравнительному анализу вариантов лечения ННО, применяемых оториноларингологами Великобритании (221 пациент) [37]. Выявлено, что в 69% случаях использовали в качестве основного антибиотика ципрофлоксацин, вторым по частоте использования был пиперацillin тазобактам. Почти 40% специалистов применяли более одного антибиотика, что было связано с резистентностью некоторых штаммов *P. aeruginosa* [14, 16]. Аналогично, С. Pulcini и соавт. в своем обзоре отметили, что комбинация цефтазида и ципрофлоксацина продемонстрировала значимо больший эффект, чем монотерапия ципрофлоксацином (97% благоприятных исходов против 83%,  $p < 0,001$ ). В собственном исследовании С. Pulcini и соавт. применяли схему из 3-недельной комбинированной терапии и 3-недельной монотерапии, что позволило достичь 100% излечения без рецидивов на протяжении более 14 мес [38]. Наиболее часто используемой дозой ципрофлоксацина является доза 750 мг 2 раза в сутки, цефтазида – 3, 4 или 6 г/сут [39].

По разным данным уровень резистентности синегнойной палочки в среднем колеблется от 31 до 37,5% [40, 41]. В исследовании E. Glikson и соавт. 1/3 случаев ННО была ассоциирована с мультирезистентной *P. aeruginosa* [17]. Предположительно, причиной увеличения числа резистентных штаммов является частое использование фторхинолонов местно в случае любого наружного отита. Некоторые авторы полагают, что местное использование антибиотиков в целом изменяет бактериальную флору НСП, способствует антибиотикорезистентности [17]. С другой стороны, местное лечение позволяет очистить НСП от гнойных выделений и грануляционной ткани [42].

Ученые до настоящего времени не пришли к консенсусу относительно длительности антибактериальной терапии

ННО. При этом чаще всего применяются схемы лечения длительностью 6 нед или 3 мес. Оптимальная длительность лечения в случае присоединения остеомиелита остается не до конца определенной [18], однако многие авторы сообщают, что добивались положительного эффекта при 3-недельной терапии [35, 43]. Согласно указанным данным можно предположить, что зачастую длительность лечения оказывается больше, чем требуется [37].

При выявлении грибковой флоры рекомендовано проведение противогрибковой терапии совместно с антибактериальной, так как в основном возбудитель бактериальной природы [35]. На сегодняшний день не существует стандартного протокола лечения грибкового ННО. Амфотерицин В был упомянут в нескольких исследованиях как высокоэффективный препарат, однако применяются и другие, более безопасные лекарственные средства, такие как флуконазол, итраконазол и клотримазол [44]. Вориконазол особенно эффективен в отношении резистентной *S. albicans* и инвазивного аспергиллеза [45].

Гипербарическая оксигенация (ГБО) описана как эффективная адъювантная терапия в лечении ННО [46]. ГБО увеличивает парциальное давление кислорода, усиливая гипоксию и, соответственно, оказывая бактерицидный эффект. Также за счет повышения парциального давления кислорода усиливается диффузия кислорода в аваскулярные ткани, что является предпосылкой для эффективного функционирования лейкоцитов, улучшения синтеза коллагена, капиллярного ангиогенеза. Все это способствует заживлению мягких тканей и кости. Типичный курс ГБО включает от 15 до 30 процедур [13, 47]. Для проведения ГБО необходима специальная терапевтическая барокамера. В Великобритании существует 24 центра, в которых ГБО применяют для лечения многих заболеваний. Однако, по мнению некоторых авторов, роль ГБО в лечении ННО не до конца ясна. Анализ обзоров Кокрейновской библиотеки, Medline и Embase показал отсутствие рандомизированных контролируемых исследований по ГБО при ННО, также отсутствовали работы по сравнению эффективности ГБО, антибиотикотерапии и хирургического лечения [13, 48]. Существующие исследования применения ГБО при ННО характеризуются низким уровнем доказательств и не позволяют провести полноценный анализ. Некоторые оториноларингологи считают нужным использовать ГБО только в случае ННО, осложненного остеомиелитом основания черепа [49].

Исследование А. Mardassi и соавт. показало, что комбинация ГБО с антибиотикотерапией улучшает исход заболевания, повышая общее число случаев выздоровления. Такое лечение также уменьшает выраженность клинических проявлений заболевания (болевого синдром, воспаление в НСП и паралич лицевого нерва) и частоту рецидивов [42]. Проведение дальнейших исследований с высоким уровнем доказательности позволит сделать более четкие выводы об эффективности ГБО в отношении ННО.

Как и в случае консервативной терапии, на сегодняшний день не существует единой тактики и принципов хирургического лечения ННО. Поскольку ННО является тяжелым инфекционным заболеванием, при хирургическом вмешательстве существует серьезный риск распространения инфекции на еще не пораженные участки кости. В связи с этим многие авторы отмечают, что роль хирургии в лечении ННО – спорная, другие ученые вообще не рекомендуют проведение хирургического вмешательства [19, 50]. Тем не менее некоторые исследования показали, что улучшение состояния пациента наступает именно после оперативного лечения [30].

В случае принятия решения о хирургическом вмешательстве обычно проводят иссечение грануляций НСП, хрящевых и костных секвестров, дренирование абсцессов. В тяжелых случаях проводят ограниченную резекцию височной кости [16, 51]. В ходе операции необходимо взять достаточ-

ное количество биопсийного материала для исключения онкологического процесса. Некоторыми авторами описаны случаи сочетания злокачественного наружного отита с аденокарциномой, а также с плоскоклеточным раком височной кости [52].

В описанном выше исследовании предпочитаемых методов лечения ННО среди оториноларингологов Великобритании упоминается, что мнение клиницистов по поводу хирургического лечения ННО было наиболее разнородным. Так, 40% сообщили, что прибегают к хирургическому лечению регулярно, 20% – иногда или редко. Наиболее частым поводом к хирургическому вмешательству служило получение гистологического/микробиологического материала, однако значительная часть врачей все же проводят операции с целью иссечения секвестров или в случае отсутствия эффекта консервативной терапии [37]. Систематический обзор Р. Mahdyou и соавт., охватывающий 1968–2011 гг., показал, что хирургическая тактика при ННО за этот период сильно не изменилась [39].

Как уже было отмечено, при ННО часто поражается лицевой нерв. В то же время декомпрессия лицевого нерва пациентам не показана, так как она практически не влияет на восстановление функции. Более того, даже в случае высокой эффективности консервативной терапии и регресса симптомов восстановления функции лицевого нерва может занять длительное время, а иногда после проведенного лечения навсегда сохраняются остаточные явления пареза [53]. В исследовании Е. Glikson и соавт. были пролечены 25 пациентов с ННО. Хирургическое лечение проводили тем, кто не отвечал на системную и местную антибиотикотерапию, а также был совместим с хирургическим риском. Таким больным проводили хирургическую санацию НСП и окружающих структур под местной анестезией. Всего были прооперированы 17 пациентов, что является довольно высоким показателем – 68% всех лиц, включенных в исследование. Пяти пациентам была проведена мастоидэктомия под общим наркозом, при этом послеоперационных осложнений не наблюдалось [36]. Сравнение эффективности консервативной терапии и хирургического лечения показало, что долгосрочная антибиотикотерапия приводит к тем же результатам, что и хирургическое вмешательство.

Отдельной проблемой в лечении ННО является резистентный злокачественный наружный отит, который не поддается даже длительной консервативной терапии. Протоколов ведения таких пациентов на данный момент не разработано. J. Singh и B. Bhardwaj провели исследование, в которое вошли 20 пациентов с резистентным ННО. Авторы сравнивали две методики: первая – длительная терапия несколькими антибиотиками, вторая – раннее хирургическое вмешательство, которое включало радикальное иссечение некротизированных тканей, дренаж абсцессов. Оценка эффективности лечения определялась по 6 критериям:

1. Полное освобождение от отека и грануляционной ткани.
2. Исчезновение боли.
3. Улучшение слуха.
4. Отсутствие признаков заболевания на КТ.
5. Отсутствие выделений из НСП.
6. Отсутствие боли в височно-нижнечелюстном суставе.

Анализ показал значительное преимущество раннего хирургического вмешательства над консервативной терапией [54]. Таким образом, в ряде случаев, особенно при тяжелых резистентных формах ННО, раннее применение хирургического лечения в дополнение к антибактериальной терапии может улучшить состояние пациента, уменьшить длительность заболевания и ускорить выздоровление и реабилитацию.

## Заключение

ННО является редкой, но крайне тяжелой и опасной патологией. Диагноз зачастую ставится поздно, что суще-



ственно осложняет лечение. Ключевыми этапами ведения пациентов с ННО являются определение возбудителя заболевания, инструментальная диагностика (КТ, сцинтиграфия), контроль сахара крови, длительная терапия антибиотиками, хирургическое лечение [55]. Вопросами, по которым на сегодняшний день нет единого мнения, остаются определение длительности антибактериальной терапии, применение ГБО, а также выбор оптимальной стратегии лечения с определением целесообразности хирургического вмешательства [37]. Для выявления реальной долгосрочной эффективности и преимуществ хирургического лечения, очевидно, необходимо проведение разрозненных клинических исследований с включением большего числа пациентов и высокой степенью доказательности.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

#### Литература/References

- Harida I, Mardassi A, Belhaj F et al. Necrotizing otitis externa: 19 cases' report. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267 (8): 1193–8.
- Bhandary S, Karki P, Sinha B. Malignant otitis externa: a review. *Pac Heal Dialog* 2002; 9 (1): 64–7.
- Meltzer P, Kelemen G. Pyocutaneous osteomyelitis of the temporal bone, mandible, and zygoma. *Laryngoscope* 1959; 169: 1300–16.
- Chandler J. Malignant external otitis. *Laryngoscope* 1968; 78: 1257–94.
- Mani N et al. Cranial nerve involvement in malignant otitis externa: implications for clinical outcome. *Laryngoscope* 2007; 117: 907–10.
- Аринова С.П. Некротический отит у больной сахарным диабетом. *Медицина и экология*. 2012; 2 (63): 131–2.  
[Ariнова S.P. Nekroticheskiy otit u bol'noi sakharnym diabetom. *Meditsina i ekologiya*. 2012; 2 (63): 131–2 (in Russian).]
- Chawdhary G, Liow N, Democratis J et al. Necrotising (malignant) otitis externa in the UK: a growing problem. Review of five cases and analysis of national Hospital Episode Statistics trends. *J Laryngol Otol* 2015; 129 (6): 600–3.
- Bovo R, Benatti A, Ciorba A et al. Pseudomonas and Aspergillus interaction in malignant external otitis: risk of treatment failure. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2012; 32 (6): 416–9.
- Бобров В.М. Некротический (злокачественный) наружный отит. *Вестн. отоларингологии*. 2011; 3: 71–2.  
[Bobrov V.M. Nekroticheskiy (zlokachestvennyy) naruzhnyy otit. *Vestn. otolaringologii*. 2011; 3: 71–2 (in Russian).]
- Sobie S, Brodsky L, Stanievich J. Necrotizing external otitis in children: report of two cases and review of the literature. *Laryngoscope* 1987; 97 (5): 598–601.
- Carrae M, Kesser B. Malignant otitis externa. *Otolaryngol Clin North Am* 2008; 41 (3): 537–49.
- Lee SK, Lee SA, Seon SW et al. Analysis of Prognostic Factors in Malignant External Otitis. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2017; 10 (3): 228–35.
- Phillips J, Jones S. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 18: CD004617.
- Hobson CE, Moy JD, Byers KE. Malignant Otitis Externa: Evolving Pathogens and Implications for Diagnosis and Treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 151 (1): 112–6.
- Wyatt RJ, Alexander RC, Egan MF et al. Schizophrenia, just the facts. What do we know, how well do we know it? *Schizophr Res* 1988; 1: 3–18.
- Rosenfeld R, Schwartz SR, Cannon SR et al. Clinical practice guideline: acute otitis externa. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 150 (11): 1–24.
- Mahdyoun P, Pulcini C, Gahide I et al. Necrotizing Otitis Externa. *Otol Neurotol* 2013; 34 (4): 620–9.
- Chen J, Yeh CF, Shiao AS et al. Temporal bone osteomyelitis: the relationship with malignant otitis externa, the diagnostic dilemma, and changing trends. *Sci World J* 2014; 591714.
- Bovo R, Martini A, Agnoletto M et al. Pseudomonas and Aspergillus interaction in malignant external otitis: risk of treatment failure. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2012; 32 (6): 416–9.
- Hamzany Y, Soudry E, Preis M. Fungal malignant external otitis. *J Infect* 2011; 62: 226–33.
- Rubin Grandis J, Branstetter Bf, Yu V. The changing face of malignant (necrotising) external otitis: clinical, radiological, and anatomic correlations. *Lancet Infect Dis* 2004; 4 (1): 34–9.
- Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М., Шевчик Е.А., Золотова А.В. Злокачественный наружный отит: современные принципы диагностики и лечения. *Вестн. отоларингологии*. 2017; 82 (1): 11–4.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Пчеленок Екатерина Витальевна** – ассистент каф. оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: epcchelenok@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1021-5403>

**Косьяков Сергей Яковлевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: serkosyakov@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7242-2593>

**Винников Александр Константинович** – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: aleksandrvinnikov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2425-2590>

- [Nikiforova G.N., Svistushkin V.M., Shevchik E.A., Zolotova A.V. Zlokachestvennyy naruzhnyy otit: sovremennyye printsipy diagnostiki i lecheniya. *Vestn. otolaringologii*. 2017; 82 (1): 11–4 (in Russian).]
- Geerlings S, Hoepelman A. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Immunol Med Microbiol* 1999; 26 (3): 259–65.
- Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Кунельская В.Ф. Отомикоз: современный взгляд на этиологию и лечение. *Вестн. отоларингологии*. 2018; 83 (1): 48–51.  
[Kriukov A.I., Kunel'skaia N.L., Kunel'skaia V.F. Otomikoz: sovremennyy vzgliad na etiologiyu i lechenie. *Vestn. otolaringologii*. 2018; 83 (1): 48–51 (in Russian).]
- Ress B, Luntz M, Telischi FF et al. Necrotizing External Otitis in patients with Aids. *Laryngoscope* 1997; 107 (4): 65–7.
- Carrae M, Kesser B. Malignant otitis externa. *Otolaryngol Clin North Am* 2008; 41 (3): 537–49.
- Rowlands R, Lekakis G, Hinton A. Masked pseudomonas skull base osteomyelitis presenting with a bilateral Xth cranial nerve palsy. *J Laryngol Otol* 2002; 116 (7): 556–8.
- Peleg U, Perez D, Raveh D et al. Stratification for malignant external otitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137 (2): 301–5.
- Cohen D, Friedman P. The diagnostic criteria of malignant external otitis. *J Laryngol Otol* 1987; 101 (3): 216–21.
- Joshua B, Sulkes J, Raveh E et al. Predicting outcome of malignant external otitis. *Otol Neurotol* 2008; 29 (3): 339–43.
- Sudhoff H, Rajagopal S, Mani N et al. Usefulness of CT scans in malignant external otitis: effective tool for the diagnosis, but of limited value in predicting outcome. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265 (1): 53–6.
- Okpala N, Siraj QH, Nilssen E et al. Radiological and radionuclide investigation of malignant otitis externa. *J Laryngol Otol* 2005; 119 (1): 71–5.
- Slattery W, Brackmann D. Skull base osteomyelitis: malignant otitis externa. *Otolaryngol Clin North Am* 1996; 29 (5): 795–806.
- Grandis J, Branstetter B, Yu V. The changing face of malignant (necrotising) external otitis: clinical, radiological, and anatomic correlations. *Lancet Infect Dis* 2004; 4 (1): 34–9.
- Bhat V, Aziz A, Bhandary SK et al. Malignant Otitis Externa – A Retrospective Study of 15 Patients Treated in a Tertiary Healthcare Center. *J Int Adv Otol* 2015; 11 (1): 72–6.
- Glikson E, Sagiv D, Wolf M et al. Necrotizing otitis externa: diagnosis, treatment, and outcome in a case series. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017; 87 (1): 74–8.
- Chawdhary G, Pankhania M, Douglas S et al. Current management of necrotising otitis externa in the UK: survey of 221 UK otolaryngologists. *Acta Otolaryngol* 2017; 137 (8): 818–22.
- Pulcini C, Mahdyoun P, Cua E et al. Antibiotic therapy in necrotising external otitis: case series of 32 patients and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31 (12): 3287–94.
- Mahdyoun P, Pulcini C, Gahide I et al. Necrotizing otitis externa: a systematic review. *Otol Neurotol* 2013; 34 (4): 620–9.
- Jang C, Park S. Emergence of ciprofloxacin-resistant Pseudomonas in chronic suppurative otitis media. *Clin Otolaryngol* 2004; 29 (4): 321–3.
- Jones M, Karlowicz JA, Draghi DC et al. Antibiotic susceptibility of bacteria most commonly isolated from bone related infections: the role of cephalosporins in antimicrobial therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23 (3): 240–6.
- Mardassi A, Turki S, Lahiani R et al. Is there a real benefit of hyperbaric oxygenotherapy in the treatment of necrotizing otitis externa? *Tunis Med* 2016; 94 (12): 863.
- Orioli L, Boue C, Eloy P et al. Central skull base osteomyelitis: a rare but life-threatening disease. *Acta Clin Belg* 2015; 70 (4): 291–4.
- Stodulski D, Kowalska B, Stankiewicz C. Orogenic skull base osteomyelitis caused by invasive fungal infection: case report and literature review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263 (12): 1070–6.
- Hamzany Y, Soudry E, Preis M. Fungal malignant external otitis. *J Infect* 2011; 62 (3): 226–31.
- Heiden C. Malignant otitis externa: experience with hyperbaric oxygen therapy. *Diving Hyperb Med* 2010; 40 (4): 182.
- Bolton L. Hyperbaric Oxygen Therapy Effects on Chronic Wounds. *Wounds* 2015; 27 (12): 354–5.
- Narozny W, Kuczkowski J, Stankiewicz C et al. Value of hyperbaric oxygen in bacterial and fungal malignant external otitis treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263 (7): 680–4.
- Camporesi E. Side effects of hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperb Med* 2014; 41 (3): 253–7.
- Illing E, Zolotar M, Ross E et al. Malignant otitis externa with skull base osteomyelitis. *J Surg Case Rep* 2011; 5: 6.
- Sander R. Otitis externa: a practical guide to treatment and prevention. *Am Fam Physician* 2001; 63 (5): 941–2.
- Foden N, Burgess C, Damato S et al. Concurrent necrotizing otitis externa and adenocarcinoma of the temporal bone: a diagnostic challenge. *BMJ Case Rep* 2013; 6.
- Soudry E, Joshua BZ, Sulkes J et al. Characteristics and prognosis of malignant external otitis with facial paralysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133 (10): 1002–4.
- Singh J, Bhardwaj B. The Role of Surgical Debridement in Cases of Refractory Malignant Otitis Externa. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 70 (4): 549–54.
- Hollis S, Evans K. Management of malignant (necrotising) otitis externa. *J Laryngol Otol* 2011; 125 (12): 1212–7.

**Ekaterina V. Pchelenok** – Assistant Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: epcchelenok@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1021-5403>

**Sergei Ya. Kosyakov** – D. Sci (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: serkosyakov@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7242-2593>

**Alexander Vinnikov** – Cand. Sci. (Med), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: aleksandrvinnikov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2425-2590>

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.01.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.04.2020

# Современный взгляд на диагностику и лечение болезни Меньера

С.Я. Косяков<sup>✉</sup>, К.Н. Бганцева, А.В. Гуненков, Е.В. Пчеленок

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия  
✉serkosykov@yandex.ru

## Аннотация

Болезнь Меньера – идиопатическое заболевание внутреннего уха, характеризующееся периодическими приступами системного головокружения, ощущением заложенности, шумом в ушах и развитием сенсоневральной тугоухости. Прогрессирующее течение заболевания у пациентов, несмотря на используемые методы лечения, ставит под сомнение их эффективность и понимание истинного патогенеза болезни Меньера. Целью данного обзора являются систематизация имеющихся в настоящий момент теорий возникновения болезни Меньера, а также анализ существующих методов диагностики и лечения.

**Ключевые слова:** болезнь Меньера, гидропс эндолимфатического пространства, бетагистин, хирургия эндолимфатического мешка, интратимпанальное введение гадолиния.

**Для цитирования:** Косяков С.Я., Бганцева К.Н., Гуненков А.В., Пчеленок Е.В. Современный взгляд на диагностику и лечение болезни Меньера. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 74–79. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200025

## Review

# A contemporary view on diagnosis and treatment of Meniere's disease

Sergei Ia. Kosyakov<sup>✉</sup>, Kseniia N. Bgantceva, Aleksandr V. Gunenkov, Ekaterina V. Pchelenok

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
✉serkosykov@yandex.ru

## Abstract

Meniere's disease is an idiopathic condition of the inner ear, characterized by episodic attacks of vertigo, aural fullness, tinnitus and a sensorineural hearing loss. Meniere's disease has a progressive course despite of the treatment. This implies that the pathogenesis of Meniere's disease is not well understood and the treatment methods used are ineffective. The aim of this review is to summarize the contemporary theories of the pathogenesis of Meniere's disease, as well as to analyze different methods of diagnosis and treatment.

**Key words:** Meniere's disease, endolymphatic hydrops, betahistone, endolymphatic sac surgery, intratympanic gadolinium.

**For citation:** Kosyakov S.Ia., Bgantceva K.N., Gunenkov A.V., Pchelenok E.V. A contemporary view on diagnosis and treatment of Meniere's disease. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 74–79. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200025

## Введение

Болезнь Меньера (БМ) – идиопатическое заболевание внутреннего уха, характеризующееся периодическими приступами системного головокружения, ощущением заложенности, шумом в ушах и развитием сенсоневральной тугоухости. Патология возникает преимущественно в возрасте от 30 до 60 лет. Заболеваемость составляет 200–500 случаев на 100 тыс. [1]. На данный момент этиология БМ неизвестна. Патогенез согласно наиболее распространенной теории объясняют формированием так называемого гидропса эндолимфатического пространства – состояния, обусловленного повышением давления внутри эндолимфатического пространства перепончатого лабиринта внутреннего уха.

БМ характеризуется прогрессирующим и флуктуирующим течением заболевания. Возможны периоды ремиссии длительностью от 6 до 11 лет [2]. Приступы головокружения возникают спонтанно и приводят к выраженной дезориентации пациента, после чего разрешаются полностью с отсутствием нарушения равновесия в межприступном периоде. Заложенность, снижение слуха и шум в ухе могут сохраняться длительное время, несмотря на проводимую терапию. Для БМ характерно нарастание кратности приступов в течение первых лет с последующим их сокращением, что сопровождается прогрессирующим снижением слуха [3]. У некоторых пациентов имеет место спонтанное полное исчезновение приступов головокружений [4].

Прогрессирующее течение заболевания у пациентов, несмотря на используемые методы лечения, ставит под сомнение их эффективность и понимание истинного патогенеза БМ. Анализ литературы позволяет выявить противоречивые результаты эффективности консервативной терапии и хирургических вмешательств. Целью данного обзора являются систематизация имеющихся в настоящий момент

теорий возникновения БМ, а также анализ существующих методов лечения.

## Диагностика

Долгое время диагноз БМ можно было установить, основываясь на триаде симптомов: преходящие приступы системного головокружения, заложенность уха и/или снижение слуха, флуктуирующий ушной шум. Приступ головокружения продолжается до нескольких часов (в среднем 2–5 ч), сопровождается тошнотой и рвотой, возникает в любое время суток. Предвестниками приступа в некоторых случаях бывают усиление шума и ощущение распирания в ухе. Со временем снижение слуха нарастает, приступы головокружений становятся реже и могут совсем прекратиться. Начальное преходящее ухудшение слуха в последующем переходит в хроническую сенсоневральную тугоухость, манифестирующую с ухудшения восприятия низких частот. Согласно исследованию И. Пайкко и соавт. в 20% случаев требуется более 5 лет, а в 10% более 10 лет для того, чтобы вестибулярная и аудиологическая симптоматика были представлены на одном ухе [5]. Необходимо исключить острую неврологическую симптоматику, патологию среднего уха, травму головы, а также воздействие ототоксических препаратов.

Американской академией оториноларингологии, хирургии головы и шеи были разработаны критерии с целью выявления БМ на основе анализа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Оцениваются характер головокружения, ассоциированного со снижением слуха, шум или заложенность уха.

### • Подтвержденная БМ:

– установленный диагноз и данные гистологического исследования.

- **Определенная БМ:**
  - два или более установленных приступа головокружений продолжительностью от 20 мин и более;
  - аудиологическое подтверждение снижения слуха по крайней мере однократно;
  - снижение слуха или ощущение заложенности;
  - отсутствие иных причин.
- **Вероятная БМ:**
  - установлен приступ системного головокружения однократно;
  - аудиологическое подтверждение снижения слуха по крайней мере однократно;
  - снижение слуха или ощущение заложенности;
  - отсутствие иных причин.
- **Возможная БМ:**
  - эпизод головокружения по типу БМ без задокументированного снижения слуха или сенсоневральное снижение слуха, флуктуирующее или стойкое с ощущением дезориентации, но без подтвержденных приступов головокружения;
  - отсутствие иных причин [6].

Классификационный комитет общества Барани совместно с несколькими национальными и международными организациями определил критерии диагностики БМ [7]. Данная классификация включает две категории: подтвержденная БМ и вероятная БМ. Диагноз подтвержденной БМ основывается на клинических критериях и требует наблюдения эпизода головокружения, сопровождающегося сенсоневральным снижением слуха на низких и средних частотах, флуктуирующими симптомами ушного шума, ощущением заложенности пораженного уха. Длительность головокружения должна составлять от 20 мин до 12 ч. Вероятная БМ устанавливается при вестибулярной симптоматике – головокружение или ощущение дезориентации, ассоциированное с жалобами со стороны слуха длительностью от 20 мин до 24 ч. Необходимо отметить, что следует избегать терминов «атипичная», «кохлеарная» или «вестибулярная» БМ [8].

В 1937 г. исследователями из Японии и Великобритании впервые был выявлен гидропс лабиринта височных костей [9, 10]. Гидропс лабиринта представляет собой расширение эндолимфатического пространства внутреннего уха с расширением его в область перилимфатического пространства, что сопровождается выраженным смещением мембраны Рейсснера. Чаще всего гидропс возникает в области водопровода улитки и мешочка, но в том числе может вовлекать в процесс и маточку, и полукружные каналы [11]. Нормальное соотношение площади эндолимфатического пространства относительно жидкостей вестибулярных пространств (суммарно эндолимфатического и перилимфатического) составляет 33%, и повышение этого соотношения свидетельствует о наличии гидропса. Согласно данному критерию легкой степени гидропса соответствует соотношение 34–50%, выраженный гидропс возникает при соотношении свыше 50% [12].

Для определения объема эндолимфатического пространства у пациентов с БМ N. Morita и соавт. исследовали 53 височные кости. Суммарный объем водопровода улитки, мешочка и маточки составил до 64  $\mu$ Л при норме до 20  $\mu$ Л [13]. Таким образом было установлено, что незначительный объем эндолимфатического пространства увеличивается более чем на 200% при БМ.

По данным исследований было установлено, что калорический тест дополняет тест встряхивания головы при оценке гидропса лабиринта. Асимметрия, выявленная при калорическом тесте при нормальном тесте встряхивания головы, наиболее часто ассоциирована с БМ [14–17]. Патфизиологическим обоснованием данного феномена может стать гипотеза, выдвинутая Л. МакГарви и соавт., согласно которой гидропс лабиринта приводит к расширению эндо-

лимфатического пространства латерального полукружного канала, что приводит к небольшому термически обусловленному движению купулы без наличия коррекционных скачков в момент вращения [16]. Необходимо отметить, что, несмотря на данные исследований, выявление гидропса лабиринта затруднено при проведении вестибулологических проб: отклонения при калорической реакции возможны только на ранней стадии заболевания, вестибулоокулярный рефлекс, оцениваемый при проведении пробы встряхивания головы, может быть в пределах нормы даже на поздних стадиях заболевания. Данная особенность значительно отличается другие патологии вестибулярной системы, например, вестибулярный нейронит, при котором патология будет выявлена при проведении обеих проб.

Ранее широко используемый метод электрокохлеографии, оценивающий суммарный потенциал и потенциал действия, возникающий в улитке и вестибулярном нерве, не часто применяется в клинической практике в связи с низкой информативностью получаемых данных в процессе исследования при экстратимпанальном измерении [18] и трудностями его проведения при установке электрода в области промоториума при интратимпанальном [19].

Новейшие технологии, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием препаратами гадолиния, открыли больше возможностей в диагностике БМ и гидропса лабиринта [20–22]. С целью диагностики эндолимфатического гидропса используют внутривенное или транстимпанальное введение препаратов гадолиния. После введения в барабанную полость контрастного вещества под отомикроскопическим контролем последующее его всасывание происходит через овальное и круглое окна, что способствует транспорту препарата напрямую к перилимфе, минуя кардиоваскулярную систему. Таким образом интенсивность сигнала при транстимпанальном введении выше, чем при внутривенном его введении [20]. Внутривенное контрастирование позволяет визуализировать гидропс лабиринта только спустя 4 ч после введения препарата. Метод МРТ с транстимпанальным контрастированием препаратами гадолиния позволяет дифференцировать визуализацию эндолимфатического и перилимфатического пространств [23]. Преимуществом данного метода введения также является достижение большей концентрации контрастного вещества в лабиринте и улитке, при меньшем системном распределении препарата, что позволяет упростить диагностику гидропса. Следует учесть, что данный метод не является официально зарегистрированным. По данным исследования не выявлен ототоксический эффект контрастирования с препаратами гадолиния при транстимпанальном введении [24–26].

Метод МРТ с контрастированием особенно важен при проведении дифференциальной диагностики, например, с вестибулярной мигренью [27, 28]. Некоторые специфические заболевания, ассоциированные с гидропсом лабиринта, такие как перелом височной кости, сифилис, отосклеротическое поражение внутреннего уха, акустическая невринома, могут вызывать головокружение, снижение слуха и ушной шум, что требует тщательной дифференциальной диагностики [29]. В том числе подобную клиническую картину без наличия эндолимфатического гидропса может вызывать синдром Когана.

Исследователями был разработан специальный алгоритм с использованием режима FLAIR, который демонстрирует даже незначительное количество контрастного вещества во внутреннем ухе и позволяет дифференцировать эндолимфатическое и перилимфатическое пространства [30]. Далее было установлено, что 3D-реконструкция позволяет визуализировать не только пространства внутреннего уха, но и окружающую их кость [31].

По данным исследований было выявлено, что гидропс эндолимфатического пространства может затрагивать не

только вестибулярный анализатор, но и улитку [5]. Более того, гидропс эндолимфатического пространства может демонстрировать прогрессирующее течение [32] и коррелировать с поражением улитки, мешочка или полукружных каналов [33–35]. Несмотря на ассоциацию гидропса лабиринта с клиническими симптомами, не у всех пациентов имеет место снижение слуха даже при выраженном эндолимфатическом гидропсе. Оценка МРТ внутреннего уха в динамике позволила выявить 2 важных факта при БМ: отделы улитки и преддверия поражаются неравномерно, и гидропс лабиринта чаще всего присутствует на контрлатеральном «не пораженном клинически» ухе [5, 36]. Согласно ранее проведенным исследованиям в течение длительного времени при БМ наблюдалось функциональное и симптоматическое вовлечение в патологический процесс контрлатерального уха с возникновением двусторонней симптоматики почти у 50% пациентов в течение 30 лет наблюдения [2]. Двустороннее течение процесса при БМ как манифестация – редкость. Было выявлено, что при клинически одностороннем проявлении БМ гидропс эндолимфатического пространства контрлатерального уха был установлен в 65% случаев [5]. Т. Nakashima и соавт. [37] и F. Fiorino и соавт. [38] выявили, что по данным МРТ не у всех пациентов с установленным гидропсом эндолимфатического пространства имеет место клиническая картина БМ. Таким образом, пациентов с моносимптомами и с подтвержденным гидропсом лабиринта следует относить в категорию «вероятная» БМ.

## Лечение

Лечение БМ складывается из двух направлений: купирования приступа и профилактики обострений. Купирование приступа подразумевает использование вестибулолитических препаратов, к которым относятся, например, антихолинэргические препараты, дименгидринат, бензодиазепиновые транквилизаторы и фенотиазины. Профилактика обострений предполагает соблюдение бессолевой диеты, применение диуретиков (например, ацетазоламида или гидрохлоротиазида) и бетагистина (Бетасерк) [39].

Согласно данным литературы плацебо оказывает положительный эффект на симптомы вестибулярных нарушений в 60% случаев, что затрудняет оценку эффективности методов профилактики обострений БМ [40]. По данным Кокрейна не было проведено РКИ, которые бы демонстрировали снижение частоты приступов головокружений при введении низкосолевого раствора, сокращении употребления кофеина и алкоголя [41]. По данным литературы было выявлено только одно нерандомизированное исследование по оценке эффективности антихолинэргических препаратов при купировании приступа БМ в течение 4 нед. Авторы пришли к выводу, что использование гликопирролата приводит к уменьшению выраженности симптомов и тяжести головокружения по сравнению с контрольной группой [42]. Высокий риск систематической ошибки данного исследования позволяет сделать вывод об очень низком уровне доказательности использования данного препарата.

Нами не было найдено ни одного РКИ, оценивающего эффективность использования бензодиазепинов, циннаризина и фенотиазина при купировании приступа БМ.

Использование бетагистина предполагает улучшение микроциркуляции сосудистой полоски, а тиазидных диуретиков – стабилизации состава эндолимфы. Биохимически максимальная чувствительность рецепторов слуха и равновесия достигается главным образом балансом электрохимического состава эндолимфы – жидкости, окружающей стереоцилии улитки и вестибулярные волосковые клетки, которые имеют высокий положительный потенциал (80 мВ). Отклонение стереоцилии за счет звуковой волны или движения головы приводит к открытию каналов и току ионов калия, что приводит к изменению градиента потенциала тела волосковой клетки, дальнейшей деполяризации и возникно-

ванию акустического или вестибулярного импульса. Гомеостаз эндолимфы главным образом поддерживается за счет сосудистой полоски улитки и клеток вестибулярного лабиринта. Таким образом, нарушение данного гомеостаза приводит как к нарушению функции звуковосприятия, так и к нарушению баланса [40]. Анализ литературы позволил выявить всего одно плацебо-контролируемое исследование у пациентов с первичной выявленной БМ, ранее не получавших терапии, и один систематический обзор. В анализируемых исследованиях подтверждение диагноза основывалось на данных клинической картины и не учитывало критерии Американской академии оториноларингологии, хирургии головы и шеи [43]. Неоднородность данных не позволила авторам систематического обзора провести метаанализ. Первое РКИ, проведенное на выборке в 30 человек с вероятной БМ, продемонстрировало, что бетагистин в дозировке 8 мг 3 раза в сутки значительно снижает тяжесть головокружения через 6 нед по сравнению с плацебо, шум в ушах и ощущение заложенности [44]. Другое исследование среди 35 человек с диагнозом возможной БМ с перекрестным контролем не выявило существенных различий между бетагистином в дозировке 24 мг 3 раза в день и плацебо при оценке шума в ушах ( $p=0,68$ ) или заложенности уха ( $p=0,63$ ) через 16 нед [45]. Необходимо отметить, что результаты перекрестных исследований трудно интерпретировать, особенно при патологиях, характеризующихся флуктуирующим течением с различной тяжестью обострений, и в том случае, если ранее проведенное лечение имеет длительный терапевтический эффект [46]. К. Okamoto и соавт. не выявили достоверной разницы между бетагистином (18 мг 2 раза в день) и плацебо через 2 нед лечения [47]. Схожие результаты были получены V. Ricci и соавт. при оценке динамики симптомов в течение 6–12 мес среди 10 пациентов при дозе бетагистина 8 мг 3 раза в день [48]. В других исследованиях была выявлена недостаточная детализация данных о пациентах с БМ, что ставит под сомнение наличие данного заболевания у участников исследования [49]. В единственном исследовании на группе пациентов с впервые выявленной БМ без ранее применяемой терапии (81 человек с возможной или вероятной БМ) было показано, что бетагистин (8 мг 2 раза в день) значительно снизил частоту приступов головокружения, а также уменьшил тяжесть головокружений в течение 3 мес по сравнению с плацебо [50]. Необходимо отметить, что в данном исследовании не приведены данные о числе людей с каждым исходом, тяжесть симптомов или влияние на слух. Во всех представленных исследованиях имеет место высокий риск систематической ошибки, что говорит об их очень низкой доказательной базе. По данным Кокрейновского обзора также были отмечены значительные методологические ограничения при проведении исследований [51]. R. Gurkov и соавт. провели пилотное исследование по оценке влияния стандартной дозы бетагистина (48 мг/сут) на величину эндолимфатического гидропса по данным МРТ. Авторы пришли к выводу об отсутствии влияния бетагистина на величину гидропса в течение 7 мес [52]. В 2016 г. были опубликованы данные многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по оценке эффективности стандартных доз бетагистина (24 мг 2 раза в день) и высоких доз (48 мг 3 раза в день) в течение 9 мес. Авторами было доказано отсутствие статистически значимой разницы между 3 группами при оценке кратности эпизодов головокружения, аудиологических данных и качества жизни пациентов [53]. Таким образом, по данным литературы ни терапевтическая доза, ни тройные дозы бетагистина не имеют доказанного клинического эффекта.

Транстимпанальное введение аминогликозидов впервые было описано в литературе в 1957 г. Гентамицин вызывает гибель вестибулярных клеток, вырабатывающих эндолимфатическую жидкость, что приводит к уменьшению вести-

булярных нарушений и улучшению симптомов БМ. Осложнением лечения пациентов с БМ транстимпанальным введением гентамицина является сенсоневральная тугоухость [39]. К сожалению, ототоксичный эффект использования гентамицина выявлен от 0 до 75% случаев в зависимости от частоты введения и дозы препарата [54]. Метаанализ, проведенный S. Chia и соавт., выявил снижение слуха в 25% случаев при транстимпанальном введении гентамицина [55]. Следует отметить, что не существует единого протокола при транстимпанальном введении гентамицина. Ранее авторы придерживались мнения о необходимости ежедневного введения препарата с целью полного подавления функции лабиринта [56]. В последующем с целью сохранения звуковосприятия были предложены схемы с однократным или двукратным введением гентамицина [57, 58] или соблюдением недельного интервала [59]. По данным сравнительного исследования введения комбинации дексаметазона и гентамицина и только дексаметазона с целью предотвращения снижения слуха у пациентов с БМ при отсутствии эффекта от использования других методов лечения, спустя 2 года лечения комбинированным введением дексаметазона и гентамицина был достигнут лучший контроль за головокружениями – 81% по сравнению с использованием только дексаметазона – 70,6%. При аудиологическом контроле в 95,24% случаев слух остался на прежнем уровне. Было выявлено снижение слуха на 10 дБ только у 1 пациента [60]. По данным литературы было проведено всего два двойных слепых РКИ по транстимпанальному введению гентамицина. Авторы использовали различные схемы введения гентамицина, в том числе различные методы введения препарата. По данным исследований было установлено, что транстимпанальное введение гентамицина обладает ограниченным воздействием на сокращение приступов головокружений и заложенности уха по сравнению с плацебо. Также различна информация относительно снижения слуха: не было выявлено различий в порогах слухового восприятия в исследуемой группе и группе контроля в результате терапии [61], в то время как R. Postema и соавт. отметили снижение слуха в среднем на 8 дБ в исследуемой группе [62].

Транстимпанальное введение глюкокортикостероидов предполагает противовоспалительный эффект и восстановление электролитного баланса. С этой целью могут быть применены дексаметазон и метилпреднизолон, преднизолон. По исследованию эффективности транстимпанального введения глюкокортикостероидов также было проведено всего 2 двойных слепых РКИ. Согласно данным исследований транстимпанальное введение дексаметазона более эффективно уменьшает частоту головокружений, чем плацебо в течение 2 лет у пациентов с односторонней БМ, приводя к снижению тяжести симптомов, в то время как в обеих группах прогрессировало снижение слуха [63]. Кокрейновский обзор [64] продемонстрировал ограниченную доказательную базу эффективности транстимпанального введения дексаметазона. Следует отметить, что недавнее исследование Oto-104 с введением 12 мг дексаметазона может быть более перспективным, так как решит проблему низкой концентрации дексаметазона при транспорте его через окна внутреннего уха [65].

Использование тимпаностомических трубок или шунтов при БМ ставило перед собой целью уменьшение заложенности уха во время приступа и в межприступном периоде. Патогенетическим обоснованием было уменьшение давления в эндолимфатическом пространстве за счет снижения давления в среднем ухе. По данным анализа литературы исследования, оценивающие эффективность уменьшения заложенности уха, были проведены более 50 лет назад [66]. Большинство источников не являются РКИ, что позволяет сделать вывод об отсутствии доказательной базы использования тимпаностомических трубок и шунтов.

Использование устройства Meniett, способствующего созданию переменного давления в среднем ухе, не имеет эффективности по данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [67].

При отсутствии эффекта консервативной терапии используют хирургический подход к лечению: декомпрессия эндолимфатического мешка и селективная нейрэктомия и лабиринтэктомия [68].

Одним из предложенных хирургических методов лечения БМ является декомпрессия эндолимфатического мешка. Декомпрессия эндолимфатического мешка впервые была признана неэффективной профессором J. Thomsen и соавт. в 1981 г. [69]. В хирургии БМ также используется метод селективной нейрэктомии, эффективность которой по данным исследований выше, чем при лабиринтэктомии. Селективная нейрэктомия также позволяет сохранить слух пациента [70, 71]. Методы хирургического вмешательства не нашли доказанной эффективности по данным многоцентрового исследования, что также подтверждается гистопатологическим анализом некорректного прижжения хирургии к дренажной функции внутреннего уха [72].

При односторонней БМ было проведено исследование по трансмастоидальной лабиринтэктомии. Авторы оценивали частоту возникновения БМ на контралатеральном ухе у 84 пациентов. Были проведены разрушение и удаление нейроэпителлия полукружных каналов, преддверия, маточки и сферического мешочка. Все пациенты страдали от мучительных приступов головокружений, не поддающихся консервативной терапии, сопровождающихся низкочастотным снижением слуха по данным аудиометрии более 50 дБ и нарушением разборчивости речи менее 50%. По данным исследования БМ на контралатеральном ухе более чем через 12 мес имела место у 12% пациентов [73]. Качество жизни пациентов после лабиринтэктомии по данным опросника значительно улучшалось при односторонней БМ [74]. Необходимо помнить об инвалидизации пациента вследствие полной потери слуха в результате данного хирургического вмешательства.

Таким образом, хотелось бы отметить малое число РКИ, посвященных БМ с длительным периодом наблюдения и большой группой исследуемых, чтобы сформировать единый алгоритм лечения пациентов с данной патологией.

## Заключение

Таким образом, необходимо проведение дальнейших исследований с целью выявления патогенеза БМ. Введение протокола транстимпанального введения гадолиния с целью проведения МРТ-диагностики позволит достоверно установить наличие гидропса лабиринта. Необходимо уточнение существующего алгоритма профилактики обострений и купирования приступов БМ, в том числе исключение из протоколов лечения препаратов без доказанной эффективности.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

- Gürkov R, Pyykö I, Zou J, Kentala E. What is Meniere's disease? A contemporary re-evaluation of endolymphatic hydrops. *J Neurol* 2016; 263 (Suppl. 1): 71–81.
- Friberg U, Stahle J, Svedberg A. The natural course of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 1984; 406 (Suppl.): 72–7.
- Moffat DA, Ballagh RH. Meniere's disease. In: Kerr AG, Booth JB, eds. *Scott-Brown's otolaryngology*. 6th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997.
- Silverstein H, Smouna E, Jones R. Natural history versus surgery for Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 100: 6–16.
- Pyykko I, Nakashima T, Yoshida T, Zou J, Naganawa S. Meniere's disease: a reappraisal supported by a variable latency of symptoms and the MRI visualisation of endolymphatic hydrops. *BMJ Open* 2013; 3 (2).

6. AAO-HNS Committee on hearing and equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of the therapy in Meniere's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113 (3): 181–5.
7. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH et al. Diagnostic criteria for Meniere's disease. *J Vestib Res* 2015; 25 (1): 1–7.
8. Plontke SK, Gürkov R. Meniere's Disease. *Laryngo-Rhino-Otol* 2015; 94 (8): 530–54.
9. Hallpike CS, Cairns H. Observations on the pathology of Meniere's syndrome. *Proc R Soc Med* 1938; 31: 1317–36.
10. Yamakawa K. Über die pathologische Veränderung bei einem Meniere's-Kranken. Proceedings of 42nd Annual Meeting Oto-Rhino-Laryngol Soc Japan. *J Otolaryngol Soc Jpn* 1938; 4: 2310–2.
11. Merchant SN, Rauch SD, Nadol JB Jr. Meniere's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995; 252 (2): 63–75.
12. Nakashima T, Naganawa S, Pyykko I et al. Grading of endolymphatic hydrops using magnetic resonance imaging. *Acta Otolaryngol* 2009; 560: 5–8.
13. Morita N, Kariya S, Farajzadeh Deroe A et al. Membranous labyrinth volumes in normal ears and Meniere disease: a three-dimensional reconstruction study. *Laryngoscope* 2009; 119 (11): 2216–20.
14. Hannigan IP, Welgampola MS, Watson Shaun RD. Dissociation of caloric and head impulse tests: a marker of Meniere's disease. *J Neurol* 2019; 266 (12): 3162.
15. McCaslin DL, Rivas A, Jacobson GP, Bennett ML. The dissociation of video head impulse test (vHIT) and bithermal caloric test results provide topological localization of vestibular system impairment in patients with "definite" Meniere's disease. *Am J Audiol* 2015; 24 (1): 1–10.
16. McGarvie LA, Curthoys IS, MacDougall HG, Halmagyi GM. What does the dissociation between the results of video head impulse versus caloric testing reveal about the vestibular dysfunction in Meniere's disease? *Acta Otolaryngol* 2015; 135 (9): 859–65.
17. Rubin F, Simon F, Verillaud B et al. Comparison of video head impulse test and caloric re ex test in advanced unilateral de nite Meniere's disease. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2018; 135 (3): 167–9.
18. Ruth R, Lambert P. Comparison of tympanic membrane to promontory electrode recordings of electrocochleographic responses in patients with Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 100: 546–52.
19. Ng M, Srireddy S, Horlbeck DM, Niparko JK. Safety and patient experience with transtympanic electrocochleography. *Laryngoscope* 2001; 111: 792–5.
20. Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M et al. Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease. *Laryngoscope* 2007; 117: 415–20.
21. Pyykko I, Zou J, Poe D. Magnetic resonance imaging of the inner ear in Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 15: 353–63.
22. Gürkov R, Flatz W, Louza J et al. In vivo visualized endolymphatic hydrops and inner ear functions in patients with electrocochleographically confirmed Meniere's disease. *Otol Neurotol* 2012; 33: 1040–5.
23. Zou J, Pyykko I, Bjelke B et al. Communication between the perilymphatic scalae and spiral ligament visualized by in vivo MRI. *Audiol Neuro-Otol* 2005; 10 (3): 145–52.
24. Louza J, Krause E, Gürkov R. Audiologic evaluation of Meniere's disease patients one day and one week after intratympanic application of gadolinium contrast agent: our experience in sixty-five patients. *Clin Otolaryngol* 2013; 38 (3): 262–6.
25. Louza J, Krause E, Gürkov R. Hearing function after intratympanic application of gadolinium-based contrast agent: a long-term evaluation. *Laryngoscope* 2015; 125 (10): 2366–70.
26. Louza JP, Flatz W, Krause E, Gürkov R. Short-term audiologic effect of intratympanic gadolinium contrast agent application in patients with Menie' re's disease. *Am J Otolaryngol* 2012; 33 (5): 533–7.
27. Nakada T, Yoshida T, Suga K. Endolymphatic space size in patients with vestibular migraine and Menie' re's disease. *J Neurol* 2014; 261: 2019–84.
28. Gürkov R, Kantner C, Strupp M. Endolymphatic hydrops in patients with vestibular migraine and auditory symptoms. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 271: 2661–7.
29. Ruckenstein MJ, Harris RV. Cochlear pathology in Meniere's disease. In: Harris JP, ed. *Meniere's disease*. The Hague: Kugler Publications, 1999: 195–202.
30. Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H et al. Visualization of endolymphatic hydrops in Meniere's disease with single-dose intravenous gadolinium-based contrast media using heavily T(2)-weighted 3D-FLAIR. *Magn Reson Med* 2010; 9 (4): 237–42.
31. Naganawa S, Satake H, Kawamura M et al. Separate visualization of endolymphatic space, perilymphatic space and bone by a single pulse sequence; 3D-inversion recovery imaging utilizing real reconstruction after intratympanic Gd-DTPA administration at 3 Tesla. *Eur Radiol* 2008; 18 (5): 920–4.
32. Jerin C, Krause E, Ertl-Wagner B, Gurkov R. Longitudinal assessment of endolymphatic hydrops with contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the labyrinth. *Otol Neurotol* 2014; 35 (5): 880–3.
33. Gürkov R, Flatz W, Ertl-Wagner B, Krause E. Endolymphatic hydrops in the horizontal semicircular canal: a morphologic correlate for canal paresis in Meniere's disease. *Laryngoscope* 2013; 123 (2): 503–6.
34. Gürkov R, Flatz W, Louza J et al. In vivo visualization of endolyphatic hydrops in patients with Meniere's disease: correlation with audiovestibular function. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268 (12): 1743–8.
35. Gürkov R, Flatz W, Louza J et al. Herniation of the membranous labyrinth into the horizontal semicircular canal is correlated with impaired caloric response in Meniere's disease. *Otol Neurotol* 2012; 33 (8): 1375–9.
36. Naganawa S, Nakashima T. Visualization of endolymphatic hydrops with MR imaging in patients with Meniere's disease and related pathologies: current status of its methods and clinical significance. *Jpn J Radiol* 2014; 32 (4): 191–204.
37. Nakashima T, Naganawa S, Teranishi M et al. Endolymphatic hydrops revealed by intravenous gadolinium injection in patients with Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 2010; 130 (3): 338–43.
38. Fiorino F, Pizzini FB, Beltramello A et al. Reliability of magnetic resonance imaging performed after intratympanic administration of gadolinium in the identification of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease. *Otol Neurotol* 2011; 32 (3): 472–7.
39. Coelho DH, Lalwani AK. Medical management of Ménière's disease. *Laryngoscope* 2008; 118: 1099–108.
40. Wright T. Meniere's disease. *BMJ Clin Evid*. 2006; pii: 0505. Published online
41. Hussain K1, Murdin L, Schilder AG. Restriction of salt, caffeine and alcohol intake for the treatment of Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12: CD012173.
42. Storper IS, Spitzer JB, Scanlan M. Use of glycopyrrolate in the treatment of Meniere's disease. *Laryngoscope* 1998; 108: 1442–5.
43. James AL, Burton MJ. Betahistine for Meniere's disease or syndrome. In: *The Cochrane Library*: Issue 4, 2005.
44. Salami A, Dellepiane M, Tinelle E et al. Double blind study between betahistine hydrochloride and placebo in the treatment of Meniere's syndromes. *Valsalva* 1984; 60: 302–12.
45. Schmidt JT, Huizing EH. The clinical drug trial in Meniere's disease with emphasis on the effect of betahistine SR. *Acta Otolaryngol* 1992; 497 (Suppl.): 1–89.
46. Fleiss JL. *The crossover study*. In: *The design and analysis of clinical experiments*. Chichester: Wiley, 1984
47. Okamoto K, Hazeyama F, Taira T et al. Therapeutic results of betahistine in Meniere's disease with statistical analysis. *Iryo* 1968; 22: 650–66.
48. Ricci V, Sittoni V, Nicora M. Efficacy and safety of betahistine hydrochloride versus placebo in Meniere's disease. *Riv Ital Oritololog Audiolog Foniat* 1987; 7: 347–50.
49. Burkin A. Betahistine treatment of Meniere's syndrome. *Clin Med* 1967; 74: 41–8.
50. Mira E, Guidetti G, Ghilardi L et al. Betahistine dihydrochloride in the treatment of peripheral vestibular vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 260: 73–7.
51. Murdin L, Hussain K, Schilder AG. Betahistine for symptoms of vertigo. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 21: CD010696.
52. Gürkov R, Flatz W, Keeser D et al. Effect of standard-dose Betahistine on endolymphatic hydrops: an MRI pilot study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270 (4): 1231–5.
53. Adrion C, Fischer CS, Wagner J et al. Efficacy and safety of betahistine treatment in patients with Meniere's disease: primary results of a long term, multicentre, double blind, randomised, placebo controlled, dose defining trial (BEMED trial). *BMJ* 2016; 352: h6816.
54. Diamond C, O'Connell DA, Hornig JD, Liu R. Systematic review of intratympanic gentamicin in Meniere's disease. *J Otolaryngol* 2003; 32: 351–61.
55. Chia SH, Gamst AC, Anderson JP, Harris JP. Intratympanic gentamicin therapy for Ménière's disease: a metaanalysis. *Otol Neurotol* 2004; 25: 544–52.
56. Casani AP, Piaggi P, Cerchiai N et al. Intratympanic treatment of intractable unilateral Meniere disease: gentamicin or dexamethasone? A randomized controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 146: 430–7.
57. Longridge NS, Mallinson AI. Low-dose intratympanic gentamicin treatment for dizziness in Meniere's disease. *J Otolaryngol* 2000; 29: 35–9.
58. Quaranta A, Scaringi A, Aloi A et al. Intratympanic therapy for Meniere's disease: effect of administration of low concentration of gentamicin. *Acta Otolaryngol* 2001; 121: 387–92.
59. Minor LB. Intratympanic gentamicin for control of vertigo in Meniere's disease: vestibular signs that specify completion of therapy. *Am J Otol* 1999; 20: 209–19.
60. Öztürk K, Ata N. Intratympanic mixture gentamicin and dexamethasone versus dexamethasone for unilateral Meniere's disease. *Am J Otolaryngol* 2019; 40 (5): 711–4.
61. Stokroos R, Kingma H. Selective vestibular ablation by intratympanic gentamicin in patients with unilateral active Ménière's disease: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Acta Otolaryngol* 2004; 124: 172–5.
62. Postema RJ, Kingma CM, Wit HP. Intratympanic gentamicin therapy for control of vertigo in unilateral Meniere's disease: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Acta Otolaryngol* 2008; 128: 876–80.
63. Garduño-Anaya MA, Couthino De Toledo H, Hinojosa-González R. Dexamethasone inner ear perfusion by intratympanic injection in unilateral Ménière's disease: a two-year prospective, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133: 285–94.
64. Phillips JS, Westerberg B. Intratympanic steroids for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 7: CD008514.
65. A 1-year safety study of OTO-104 in subjects with unilateral Meniere's disease Located in United Kingdom. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02265393>
66. Sevilla C, Goody J, Baguley DM, Kasbekar AV. Aural fullness and transtympanic ventilation tubes in Ménière's disease: a scoping review. *J Laryngol Otol* 2019; 133 (6): 450–6.

67. Russo FY, Nguyen Y, De Seta D et al. Meniett device in Ménière's disease: Randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Laryngoscope* 2017; 127 (2): 470–5.
68. Saeed SR. Fortnightly review: diagnosis and treatment of Ménière's disease. *BMJ* 1998; 316: 368–72.
69. Thomsen J, Bonding P, Becker B et al. The non-specific effect of endolymphatic sac surgery in treatment of Meniere's disease: a prospective, randomized controlled study comparing "classic" endolymphatic sac surgery with the insertion of a ventilating tube in the tympanic membrane. *Acta Otolaryngol* 1998; 118: 769–73.
70. Morel N, Dumas G, Nguyen DQ, Mohr E. Vestibular neurectomy versus chemical labyrinthectomy for disabling Ménière disease. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2005; 122: 271–80.
71. De La Cruz A, Borne Teufert K, Berliner K. Transmastoid labyrinthectomy versus translabyrinthine vestibular nerve section: does cutting the vestibular nerve make a difference in outcome? *Otol Neurotol* 2007; 28: 801–8.
72. Pullens B, Verschuur HP, van Benthem PP. Surgery for Ménière's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD005395.
73. Pang B, Costeloe A, Jackson NM, Babu S. Incidence of developing contralateral Ménière's disease in patients undergoing transmastoid labyrinthectomy for unilateral Ménière's disease. *Ear Nose Throat J* 2019; 2: 145561319854744.
74. Diaz RC, LaRouere MJ, Bojrab DI. Quality-of-life assessment of Ménière's disease patients after surgical labyrinthectomy. *Otol Neurotol* 2007; 28 (1): 74–86.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Косьяков Сергей Яковлевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: serkosykov@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7242-2593>

**Бганцева Ксения Николаевна** – аспирант каф. оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: bgantseva\_kn@mail.ru

**Гуненков Александр Викторович** – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: dralexgun@gmail.com

**Пчеленок Екатерина Витальевна** – ассистент каф. оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: epchelenok@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1021-5403>

**Sergei Ia. Kosyakov** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: serkosykov@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7242-2593>

**Kseniia N. Bgantseva** – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: bgantseva\_kn@mail.ru

**Aleksandr V. Gunenkov** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: dralexgun@gmail.com

**Ekaterina V. Pchelenok** – Assistant, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: epchelenok@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1021-5403>

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.01.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.04.2020

# Влияние местного применения Полиоксидония на симптомы и характер течения острой респираторной вирусной инфекции у детей: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования

Т.И. Гаращенко<sup>✉1,2</sup>, О.В. Карнеева<sup>1,2</sup>, Г.Д. Тарасова<sup>1</sup>, И.А. Ким<sup>1,2</sup>, Р.А. Ханферьян<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» ФМБА России, Москва, Россия;

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

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

<sup>✉</sup>9040100@mail.ru

## Аннотация

**Цель.** Подтверждение превосходства терапевтического эффекта местного применения препарата Полиоксидоний® по сравнению с плацебо при использовании в составе комплексной терапии у детей в возрасте от 1 до 12 лет с диагнозом «острая респираторная вирусная инфекция» (ОРВИ).

**Материалы и методы.** В исследование включены 155 детей в возрасте от 1 до 12 лет с диагнозом ОРВИ: основную группу составили 76 детей, в комплексную терапию которых включен препарат Полиоксидоний®, группу сравнения составили 79 детей, в комплексную терапию которых включено плацебо. В исследовании в качестве критериев оценки эффективности терапии оценивали динамику симптомов интоксикации, симптомов воспаления слизистой оболочки носа, общей суммы всех симптомов в баллах к 3, 5 и 8-му дню лечения, длительность периода лихорадки.

**Результаты.** По результатам исследования можно констатировать превосходство применения Полиоксидония по сравнению с плацебо в комплексной терапии детей от 1 до 12 лет с ОРВИ. Включение Полиоксидония в состав комплексного лечения ОРВИ у детей дает возможность лучше контролировать симптомы интоксикации, уменьшить выраженность симптомов «Выделения из носа» и «Заложенность носа» к 5-му дню терапии, увеличить в 2 раза число пациентов с отсутствием симптома «Выделения из носа» к 3 и 5-му дню терапии, снизить тяжесть течения инфекционно-воспалительного процесса.

**Заключение.** Местное применение препарата Полиоксидоний® в комплексном лечении ОРВИ у детей от 1 до 12 лет является клинически эффективным и безопасным.

**Ключевые слова:** дети, острая респираторная вирусная инфекция, Полиоксидоний, клиническое исследование.

**Для цитирования:** Гаращенко Т.И., Карнеева О.В., Тарасова Г.Д. и др. Влияние местного применения Полиоксидония на симптомы и характер течения острой респираторной вирусной инфекции у детей: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 80–86. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200091

Original Article

## Influence of local application of Polyoxidonium on symptoms and course of acute respiratory viral infection in children: results of multicenter double-blind placebo controlled study

Tatiana I. Garashchenko<sup>✉1,2</sup>, Olga V. Karneeva<sup>1,2</sup>, Galina D. Tarasova<sup>1</sup>, Irina A. Kim<sup>1,2</sup>, Roman A. Hanferian<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

<sup>✉</sup>9040100@mail.ru

## Abstract

**Aim.** To confirm advantages of Polyoxidonium® local application therapeutic effect in comparison with placebo when being used as a part of complex therapy in children aged 1 to 12 years diagnosed with acute respiratory viral infection (ARVI).

**Materials and methods.** The study included 155 children aged 1 to 12 years diagnosed with ARVI. The study group included 76 children in whom complex therapy included Polyoxidonium® and comparison group included 79 children who received placebo as a part of complex therapy. The study outcome measures evaluating therapy effectiveness included intoxication symptoms, nasal mucosa inflammation dynamics, total sum of the symptoms points at the 3rd, 5th, and 8th days of treatment, and the duration of fever.

**Results.** According to study results the advantage of Polyoxidonium® use in comparison with placebo in complex treatment of children aged 1 to 12 years diagnosed with ARVI was established. Inclusion of Polyoxidonium in complex ARVI treatment in children allows to provide better control of intoxication symptoms to decrease severity of symptoms such as “nasal discharge” and “nasal blockage” by the 5th day of treatment, to double the amount of patients without the “nasal discharge” symptom by the 3rd and 5th days of treatment, and to decrease the severity of infection inflammatory process.

**Conclusion.** Local application of Polyoxidonium® in complex treatment of ARVI in children aged 1 to 12 years showed clinical effectiveness and safety.

**Key words:** children, acute respiratory viral infection, Polyoxidonium, clinical study.

**For citation:** Garashchenko T.I., Karneeva O.V., Tarasova G.D. et al. Influence of local application of Polyoxidonium on symptoms and course of acute respiratory viral infection in children: results of multicenter double-blind placebo controlled study. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 80–86. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200091

## Введение

Острые респираторные инфекции, особенно вирусные (острые респираторные вирусные инфекции – ОРВИ), по-прежнему остаются одной из актуальнейших медицинских и социальных проблем в силу высокого удельного веса в инфекционной патологии, риска развития тяжелых осложнений, в том числе со стороны ЛОР-органов (острый средний отит, синусит, орбитальные и внутричерепные осложне-

ния). ОРВИ составляют до 95% в структуре инфекционной заболеваемости в России [1]. Ежегодно в России до 40% населения переносят ОРВИ не менее 1 раза. Дети в возрасте до 14 лет переносят ОРВИ значительно чаще взрослых, особенно уязвимой группой являются дети первых 6 лет жизни, что связано с их повышенной восприимчивостью к возбудителям и отсутствием предыдущего контакта с вирусами [2].



Симптомы воспаления и интоксикации, сопровождающие ОРВИ, значительно ухудшают качество жизни ребенка и его родителей в период болезни. В связи с изложенным актуальным является поиск методов облегчения течения ОРВИ и уменьшения вероятности развития осложнений.

Ведущее значение в патогенезе ОРВИ имеет воспаление слизистой оболочки верхних дыхательных путей (ВДП) в ответ на внедрение инфекционного агента. Это приводит к уменьшению санитирующей и эвакуационной функции реснитчатого эпителия. При поражении патогеном слизистой оболочки ВДП происходит повреждение тканей, которые начинают синтезировать хемокины. Макрофаги при контакте с возбудителем заболевания также синтезируют провоспалительные цитокины и хемокины, например интерлейкин (ИЛ)-8. Под воздействием ИЛ-8 к месту проникновения инфекции из прилежащих сосудов мигрируют нейтрофилы. Эти клетки обладают несколькими защитными стратегиями [3]:

1. Фагоцитоз, при котором нейтрофилы поглощают патогены и переваривают их в фагосомах внутри своей цитоплазмы. При фагоцитозе содержимое секреторных гранул не выходит за пределы стенки нейтрофила, и их токсичное действие распространяется только на захваченный патоген. Такая стратегия приводит к быстрому разрешению воспаления.

2. Дегрануляция, при которой происходит последовательное и строго регулируемое высвобождение содержимого гранул в цитоплазму нейтрофила, а оттуда во внеклеточное пространство. При этом высвобождаются цитотоксичные протеолитические ферменты и антибактериальные пептиды, эта стратегия ассоциирована с генерализацией воспалительного процесса.

3. Нетоз, или формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ). При нетозе нейтрофилы выбрасывают во внеклеточное пространство сети, состоящие из ДНК, гистонов и содержимого секреторных гранул. Образуется подобие трехмерной сети-ловушки, в которой должен запутаться патоген и погибнуть под воздействием токсических веществ. Однако многие возбудители респираторных заболеваний развили способность уклонения от воздействия НВЛ. Таким образом, НВЛ становится бесполезной против возбудителя. При этом вещества, содержащиеся в НВЛ, токсичны не только для инфекционных агентов, но и для собственных клеток организма. В результате усугубляется повреждение слизистой оболочки, увеличивается количество слизи, что может привести к обструкции дыхательных путей, а также к формированию биопленок и присоединению в дальнейшем бактериальной инфекции. Останки разрушенных нейтрофилов содержат аминокислоты и нуклеиновые кислоты – необходимый строительный материал для бактерий, что может способствовать их росту. Токсичные компоненты НВЛ повреждают эндотелий сосудов, что приводит к их повышенной проницаемости. В итоге бактерии могут проникнуть в кровь, а на поверхность слизистой оболочки начинает выделяться экссудат. Все это приводит к усилению воспаления. Формирование НВЛ в капиллярах повышает вязкость крови и приводит к образованию тромбов [4, 5].

В исследованиях доказано, что с уровнем образования НВЛ коррелирует тяжесть течения риновирусной инфекции и гриппа, острого среднего отита, острого и хронического риносинусита, пневмонии и других инфекционных заболеваний [1, 4, 6].

Учитывая роль НВЛ в процессах воспаления слизистой оболочки ВДП, актуальным является поиск лекарственных препаратов, которые могли бы подавлять формирование НВЛ и усиливать при этом фагоцитоз, что может способствовать более быстрому разрешению воспаления.

Интерес в этом аспекте представляет азоксимера бромид (Полиоксидоний®), обладающий комплексным действием: иммуномодулирующим, детоксицирующим и противовоспалительным. Важным механизмом среди эффектов Полиоксидония является активация неспецифических факто-

ров защиты слизистых оболочек. Основной механизм иммуномодулирующего действия препарата Полиоксидоний® – прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимуляция антителиообразования и синтеза интерферона  $\alpha$  и интерферона  $\gamma$ . В исследованиях показано, что препарат Полиоксидоний® повышает фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов [1, 7]. Недавно в исследованиях *in vitro* показано, что этот препарат способен подавлять формирование суицидальных НВЛ [8]. Противовоспалительное действие препарата Полиоксидоний® реализуется посредством нормализации синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, а также связано с подавлением формирования НВЛ. Лекарственное средство Полиоксидоний® проявляет выраженные детоксицирующие свойства, которые обусловлены его высокой абсорбционной способностью, благодаря которой он способен связывать токсины и выводить их из организма. Детоксицирующие свойства объясняются особенностью строения молекулы – большим количеством разных активных групп на его поверхности, которые интенсивно абсорбируют циркулирующие в крови растворимые токсические субстанции и микрочастицы, снижая концентрацию токсических веществ в крови. Мембранопротекторный эффект Полиоксидония выражается в защите клетки от повреждающего действия токсикантов [1]. В исследованиях *in vitro* также подтвержден его противовирусный эффект, который специфически снижает репродукцию риновируса, метапневмовируса, вируса гриппа типа А и В, парагриппа [9].

Все перечисленные свойства препарата позволяют уменьшить выраженность процессов воспаления при инфекционной патологии ВДП, облегчить течение заболевания. В исследовании В.П. Вавиловой и соавт. показано, что местное (интраназальное) применение препарата Полиоксидоний® в комплексной терапии ОРВИ у детей 3–6 лет способствует уменьшению симптомов интоксикации, облегчает течение острой фазы ОРВИ, сокращает длительность клинических симптомов острого воспаления ВДП вдвое по сравнению с группой детей, в лечении которых использовали только стандартную терапию без применения лекарства Полиоксидоний® [7].

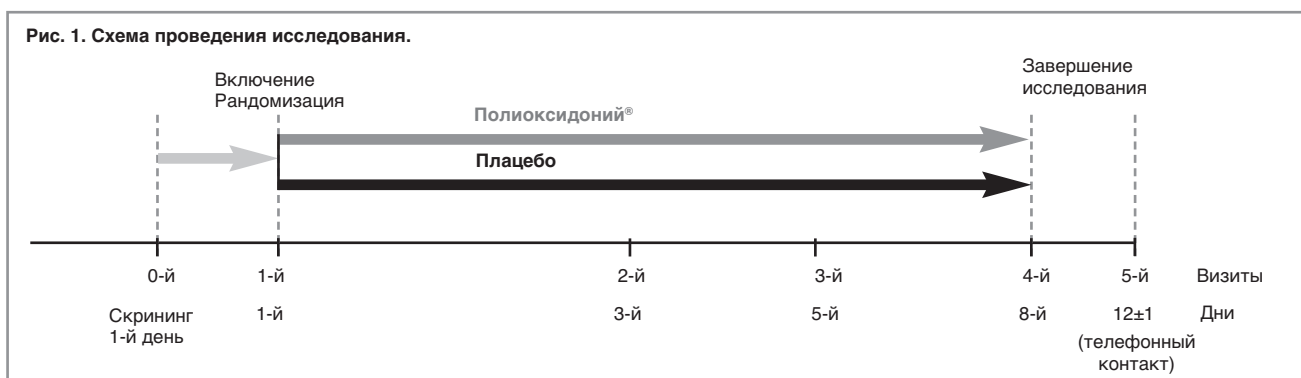
Метаанализ данных клинических исследований эффективности азоксимера бромида (Полиоксидоний®) в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей и подростков показал, что добавление азоксимера бромида к терапии инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей способствует сокращению срока нормализации температуры тела (по сравнению с приемом плацебо или стандартной терапией без добавления препарата Полиоксидоний®), продолжительности симптомов интоксикации, симптомов острого воспаления ВДП [1].

**Цель исследования** – подтверждение превосходства терапевтического эффекта местного (интраназального или сублингвального) применения препарата Полиоксидоний® (в форме спрея, 6 мг/мл, ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия) по сравнению с плацебо при применении в составе комплексной терапии у детей в возрасте от 1 до 12 лет с диагнозом ОРВИ.

## Материалы и методы

Выполнено многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности исследуемого препарата у детей в возрасте от 1 до 12 лет с диагнозом ОРВИ, не требующих госпитализации. Исследование проводилось на базе 11 центров на территории России.

Сбор данных от пациентов на протяжении периода терапии продолжительностью 7 дней с плановым визитом контроля эффективности и безопасности проведенной терапии на 8-й день после начала лечения исследуемым препаратом в составе комплексной терапии, а также телефонный кон-



**Таблица 1. Шкала оценки симптомов**

Шкала оценки симптомов (заполняется родителем/усыновителем самостоятельно)

Дата заполнения (дд.мм.гггг): \_\_\_\_\_ Время заполнения: \_\_\_\_\_ ч \_\_\_\_\_ мин

Общие симптомы интоксикации	Оценка (баллы)			
	Нет (0)	Легкая (1)	Средняя (2)	Тяжелая (3)
Измененная/сниженная активность (или нарушенное поведение)	Нет (0)	Легкая (1)	Средняя (2)	Тяжелая (3)
Нарушенный аппетит или отказ от кормления	Нет (0)	Легкая (1)	Средняя (2)	Тяжелая (3)
Болезненный (или отличающийся от обычного) внешний вид	Нет (0)	Легкая (1)	Средняя (2)	Тяжелая (3)
Нарушенный или измененный сон	Нет (0)	Легкая (1)	Средняя (2)	Тяжелая (3)
<i>Симптомы со стороны носа</i>				
Выделения из носа	Нет (0)	Легкая (1)	Средняя (2)	Тяжелая (3)
Заложенность носа/затрудненное носовое дыхание	Нет (0)	Легкая (1)	Средняя (2)	Тяжелая (3)
Чиханье	Нет (0)	Легкая (1)	Средняя (2)	Тяжелая (3)
<i>Симптомы со стороны горла и грудной клетки</i>				
Хрипота/осиплость голоса	Нет (0)	Легкая (1)	Средняя (2)	Тяжелая (3)
Больное горло/боль в горле	Нет (0)	Легкая (1)	Средняя (2)	Тяжелая (3)
Кашель	Нет (0)	Легкая (1)	Средняя (2)	Тяжелая (3)
Общее количество баллов				

такт на день  $12 \pm 1$  являлись достаточными для оценки профиля эффективности и безопасности исследуемого препарата по сравнению с плацебо.

Исследование полностью проведено в амбулаторных условиях. При этом 0, 1 и 2-й визиты осуществляли, в том числе, путем посещения пациента врачом на дому.

Всего выполнено 4–5 визитов пациента: 0-й (1-й день – скрининг), 1-й (1-й день – рандомизация), 2-й (3-й день), 3-й (5-й день – телефонный контакт), 4-й (день  $8 \pm 1$ ) и 5-й (день  $12 \pm 1$  – телефонный контакт). В большинстве случаев 0 и 1-й визиты совпадали ввиду того, что эффективность терапии ОРВИ может сильно зависеть от того, насколько быстро она начата (рис. 1).

Для участия в исследовании скринированы 175 детей, из них прошли рандомизацию 172 ребенка, в процессе исследования выбыли 8 человек (из-за возникновения нежелательных явлений – НЯ на фоне терапии и нарушений протокола). Завершили исследование 164 человека, однако для конечного анализа приняты данные 155 детей (9 человек исключены из анализа из-за нарушений процедур протокола во время исследования).

Детей включали в исследование при соответствии следующим критериям включения:

1. Пациенты обоего пола в возрасте от 1 до 12 лет включительно.

2. Диагноз ОРВИ по данным осмотра врача: аксиллярная температура  $37,0^\circ\text{C}$  и выше на момент осмотра и общее количество баллов выраженности симптомов 5 баллов и более, из них не менее 3 баллов – симптомы поражения ЛОР-органов и ВДП (по Шкале оценки симптомов); табл. 1.

3. Не более 24 ч от начала проявлений симптомов ОРВИ.

4. Наличие подписанного одним из родителей/усыновителем ребенка и ребенком (если возраст старше 10 лет) формы информированного согласия.

Критерии невключения в исследование:

1. Подозрение на пневмонию, бактериальную инфекцию (в том числе менингит, сепсис, средний отит, риносинусит, инфекцию мочевых путей и др.) или наличие заболевания, требующего назначения антибактериальных препаратов начиная с 1-го дня заболевания.

2. Подозрение на начальные проявления заболеваний, имеющих в дебюте сходную с ОРВИ симптоматику (другие инфекционные заболевания, гриппоподобный синдром в дебюте системных заболеваний соединительной ткани и другой патологии).

3. Грипп или стрептококковая инфекция по данным экспресс-теста.

4. Клинические симптомы тяжелой ОРВИ, требующие госпитализации (лихорадка  $40^\circ\text{C}$  и выше, признаки обструкции дыхательных путей, выраженные гемодинамические/неврологические нарушения).

5. Наличие в анамнезе или диагностированный ранее первичный и вторичный иммунодефицит.

6. Онкологическое заболевание.

7. Острые инфекционные или неинфекционные заболевания (кроме ОРВИ), а также обострение или декомпенсация хронических заболеваний (сахарный диабет, детский церебральный паралич, муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, бронхолегочная дисплазия, пороки развития органов дыхания и ЛОР-органов и др.), влияющих на возможность пациента участвовать в клиническом исследовании.

Таблица 2. Характеристики групп пациентов

	Основная группа (Полиоксидоний®)	Группа сравнения (плацебо)
Число пациентов	76	79
Пол	33 (жен.)/43 (муж.)	41 (жен.)/38 (муж.)
Возраст, лет (медиана)	6	5
<i>Распределение по возрасту:</i>		
• 1–2 года	11 детей	10 детей
• 2–5 лет	21 ребенок	28 детей
• 5–8 лет	18 детей	22 ребенка
• 8–12 лет	26 детей	19 детей

8. Дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозогалактозная мальабсорбция.

9. Наличие в анамнезе аллергии, повышенной чувствительности к любому компоненту лекарственных препаратов, используемых в лечении [включая чувствительность к парацетамолу, пропифеназолу гидрохлориду (пролекарство парацетамола)].

10. Прием препаратов, указанных в разделе «Неразрешенная сопутствующая терапия», за 1 мес до включения в исследование.

11. Пациенты, родители/усыновители которых, с точки зрения исследователя, не будут выполнять требования по наблюдению в ходе исследования или соблюдать порядок приема исследуемых препаратов.

12. Участие в других клинических исследованиях лекарственных препаратов в течение менее 3 мес перед визитом скрининга.

13. Беременность.

14. Любое другое медицинское или социальное состояние, которое, по мнению врача-исследователя, препятствует участию ребенка в настоящем исследовании.

Все пациенты, включенные в исследование, на 0–1-м визите (день -1, 1) случайным образом распределены в 2 группы терапии в соотношении 1:1 согласно присвоенному рандомизационному номеру. Пациенты в одной группе получали исследуемый препарат Полиоксидоний®, спрей назальный и подъязычный, 6 мг/мл (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия), в другой группе – плацебо, спрей назальный и подъязычный, который по внешнему виду не отличался от спрея Полиоксидоний® (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия). Продолжительность курса терапии составляла 7 дней. Препарат применяли ежедневно в суточной дозировке 0,15 мг/кг, дети от 1 до 2 лет принимали его сублингвально, дети старше 2 лет – интраназально.

При температуре тела 38,5°C и выше пациентам назначался парацетамол в возрастной дозировке, препарат разрешалось использовать не более 3 дней.

Совместно с приемом исследуемого препарата по решению врача-исследователя пациентам, принимающим участие в данном исследовании, могли быть назначены следующие препараты для симптоматической терапии ОРВИ: аскорбиновая кислота, адреномиметики (интраназально), отхаркивающие препараты, муколитические препараты (ацетилцистеин), фенспирид.

В исследовании в качестве критериев оценки эффективности терапии использовали следующие критерии:

1. Динамика симптомов интоксикации, симптомов со стороны носа, общей суммы всех симптомов в баллах к 3, 5 и 8-му дню лечения (см. табл. 1).

2. Длительность периода лихорадки. Окончанием периода лихорадки считается наличие аксиллярной температуры тела 36,9°C и ниже в 2 последовательных измерениях (утро-вечер/вечер-утро).

Безопасность терапии оценивали в течение всего исследования, при оценке безопасности учитывали данные всех пациентов, принявших хотя бы одну дозировку изучаемого препарата.

## Статистика

Анализ данных эффективности проводили в популяции пациентов, прошедших все процедуры исследования и завершивших его согласно протоколу.

Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения и равенству дисперсий, проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Для сравнения количественных признаков, не удовлетворяющих условиям нормального распределения или равенству дисперсий, использовали критерий Манна-Уитни. Для сравнения парных количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения и равенству дисперсий, использовали парный t-критерий Стьюдента, для не удовлетворяющих условиям нормального распределения или равенству дисперсий, – критерий Вилкоксона для парных сравнений. Сравнительный анализ качественных переменных проводили с помощью критерия  $\chi^2$ , если более 20% ожидаемых частот было менее 5, то использовали точный двусторонний критерий Фишера. Изменения считали статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Для анализа эффективности проводимой терапии использовали данные 155 пациентов (табл. 2), прошедших исследование по протоколу:

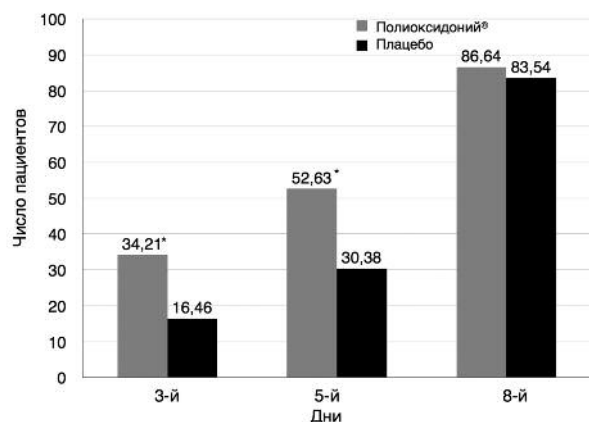
- в основную группу вошли 76 пациентов, принимавших препарат Полиоксидоний®;
- в группу сравнения – 79 пациентов, принимавших плацебо.

Между группами не обнаружено статистически значимых различий по половому признаку ( $p=0,126$ , критерий  $\chi^2$  Пирсона), возрасту ( $p=0,342$ , критерий Манна-Уитни) и распределению пациентов по возрастным группам ( $p=0,479$ , критерий  $\chi^2$  Пирсона). Группы пациентов, получавших исследуемый препарат, и пациентов, получавших плацебо, не имели статистически значимых различий по частоте предшествующих или сопутствующих заболеваний/операций ( $p=0,939$ , критерий  $\chi^2$  Пирсона), наличию аллергии в анамнезе ( $p=0,064$ , точный критерий Фишера), частоте приема сопутствующих препаратов до начала исследования ( $p=0,914$ , критерий  $\chi^2$  Пирсона).

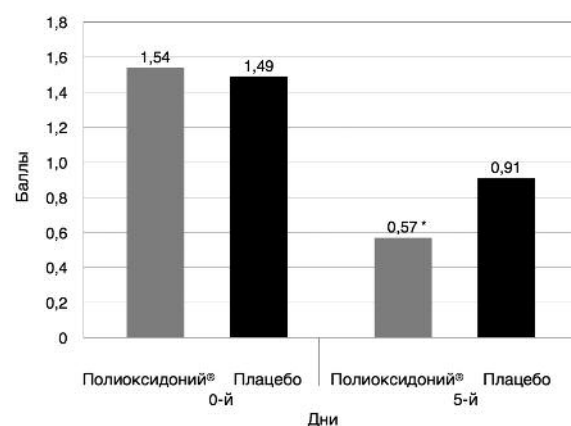
## Динамика симптомов интоксикации и лихорадки

На исходном этапе (скрининг) между группами пациентов отсутствовали статистически значимые различия по всем показателям Шкалы оценки симптомов.

Средняя продолжительность периода лихорадки в группе плацебо  $2,26 \pm 1,06$  дня превысила соответствующее значение  $2,04 \pm 1,33$  дня в группе с применением препарата Полиоксидоний®. Медианы продолжительности лихорадки составили 2,20 и 1,92 дня в группах пациентов, принимавших плацебо и препарат Полиоксидоний®, соответственно ( $p=0,242$ , критерий Манна-Уитни). Таким образом, можно отметить тенденцию к сокращению длительности лихорадки при применении препарата Полиоксидоний®. В ранее проведенных исследованиях эффективности применения

**Рис. 2. Динамика числа пациентов, у которых отсутствовал симптом «Выделения из носа» (%)**

\*Разница между группами статистически значима ( $p=0,036$  на 3-й день и  $p=0,009$  – на 5-й, критерий  $\chi^2$  Пирсона).

**Рис. 3. Динамика выраженности симптома (среднее арифметическое) «Выделения из носа»**

\*Разница между группами препарата Полиоксидоний® и плацебо статистически значима ( $p=0,019$ ,  $\chi^2$  Пирсона).

этого лекарственного средства (в форме таблеток и в форме раствора для интраназального применения) удалось зафиксировать статистически значимую разницу в сроках купирования лихорадки. В двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях показано, что применение таблеток препарата Полиоксидоний® в комплексной терапии ОРВИ у детей приводит к сокращению срока нормализации температуры с  $100,99 \pm 24,91$  до  $80,13 \pm 20,75$  ч ( $p=0,00004$ , критерий Манна–Уитни) [10]. В исследованиях В.П. Вавиловой и соавт. также показано сокращение сроков купирования лихорадки при интраназальном применении раствора препарата Полиоксидоний® в терапии ОРВИ у детей в среднем на 3,62 дня ( $2,35 \pm 0,15$  дня при включении препарата Полиоксидоний® в стандартную терапию vs  $5,97 \pm 0,45$  дня при назначении только стандартной терапии) [7]. Метаанализ данных клинических исследований также подтвердил, что сроки нормализации температуры тела при включении препарата Полиоксидоний® в терапию детей с инфекционно-воспалительным заболеванием сокращаются на 1,4 (по модели фиксированных эффектов) – 1,92 дня (по модели случайных эффектов) [1]. Учитывая представленные результаты, при планировании настоящего исследования рассчитывали на более длительный период лихорадки, чем получили в итоге. Длительность периода лихорадки учитывали при расчете размера выборки. В связи с этим возможно, что при включении большего числа пациентов или при более длительном среднем периоде лихорадки, как и в предыдущих исследованиях, нами была бы получена статистически значимая разница в длительности периода лихорадки при включении препарата Полиоксидоний® в терапию.

Между группами выявлены статистически значимые различия на 3-й день исследования по показателю «Болезненный (или отличающийся от обычного) внешний вид» ( $p=0,047$ , критерий  $\chi^2$  Пирсона): к 3-му дню терапии в группе принимавших препарат Полиоксидоний® симптом отсутствовал у 59 (77,63%) пациентов и 49 (62,03%) группы сравнения. Таким образом, на 3-й день терапии данный симптом менее выражен в группе принимавших препарат Полиоксидоний®, поскольку число пациентов, у которых отсутствовал данный симптом, было в 1,3 раза выше, чем в группе сравнения.

На 5-й день терапии обнаружена тенденция к более выраженному уменьшению этого симптома в группе препарата Полиоксидоний®: симптом устранен у 67 (88,16%) пациентов и 66 (83,54%) группы сравнения (различия статистически незначимы,  $p=0,343$ , критерий  $\chi^2$  Пирсона). На 8-й день терапии симптом устранен у 100% пациентов обеих групп.

Таким образом, препарат Полиоксидоний® в более короткие сроки помогает уменьшать выраженность некоторых

симптомов интоксикации, что подтверждает полученная статистически значимая разница уже на 3-й день терапии по сравнению с группой плацебо. На 8-й день терапии ожидаемой разницы между группами не получено, поскольку в исследовании включены пациенты с ОРВИ легкой степени тяжести, при типичном течении которой к 8-му дню терапии обычно симптомы интоксикации должны быть устранены.

### Симптомы воспаления слизистой оболочки носа

На 3-й, а также на 5-й день исследования статистически значимые различия выявлены между препаратами в отношении симптома «Выделения из носа» ( $p=0,036$  и  $p=0,009$ , критерий  $\chi^2$  Пирсона); рис. 2.

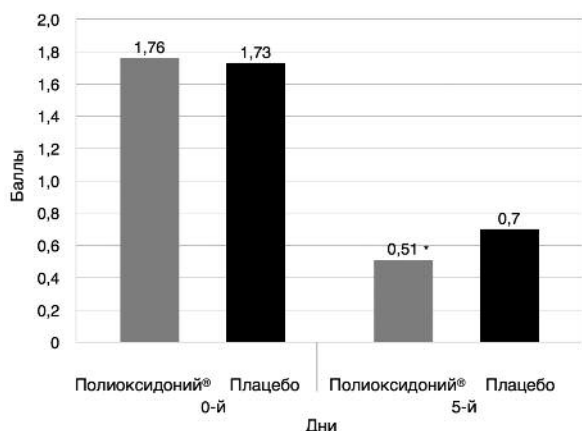
Таким образом, в группе, принимавшей препарат Полиоксидоний®, к 3 и 5-му дню терапии отмечено в 2 раза большее число пациентов, у которых устранен симптом «Выделения из носа», по сравнению с группой плацебо.

В группе препарата Полиоксидоний® наблюдали более выраженную динамику снижения количества баллов по сравнению с группой плацебо в отношении таких симптомов, как «Выделения из носа» ( $p=0,019$ ,  $\chi^2$  Пирсона, сравнение данных на 5-й день и исходных значений), «Заложенность носа/затрудненное носовое дыхание» ( $p=0,002$ ,  $\chi^2$  Пирсона, сравнение данных на 5-й день и исходных значений); рис. 3, 4. На исходном этапе у большинства пациентов в обеих группах – 58% (76,32) человек в основной группе и 51 (64,56%) в группе сравнения – симптом «Заложенность носа/затрудненное носовое дыхание» оценивали в 2 балла (средняя степень). На 5-й день исследования в основной группе у 46 (60,53%) пациентов указанный симптом устранен, при этом соответствующее число пациентов с устраненным симптомом в группе сравнения составило 35 (44,30%).

### Общее количество баллов по Шкале оценки симптомов

В обеих группах общее число баллов по Шкале оценки симптомов в результате лечения (на 8-й день) статистически значимо снизилось ( $p<0,001$ , критерий Вилкоксона), однако на 3-й день между группами появились статистически значимые различия, которые сохранялись до 5-го дня исследования ( $p=0,049$  и  $p=0,017$ , критерий Манна–Уитни), сравнение препаратов на этапах 3 и 5-го дней исследования соответственно (рис. 5). Необходимо отметить, что описанные выше статистически значимые различия между группами в отношении симптомов со стороны носа по Шкале оценки симптомов подтверждаются результатами физического обследования: на 3-й день функции дыхательной системы, состояние носовых ходов, характер отделяемого

Рис. 4. Динамика выраженности симптома (среднее арифметическое) «Заложенность носа/затрудненное носовое дыхание».



\*Разница между группами препарата Полиоксидоний® и плацебо статистически значима ( $p=0,002$ ,  $\chi^2$  Пирсона).

нормализовались у 24 (29,27%) пациентов основной группы и только у 3 (3,49%) группы плацебо. Различия статистически значимы:  $p<0,001$ , критерий  $\chi^2$  Пирсона.

Таким образом, благодаря включению препарата Полиоксидоний® в схему стандартной терапии ОРВИ у детей отмечено более легкое течение заболевания, что подтверждается статистически значимым уменьшением на 3 и 5-й день заболевания общей оценки симптомов по сравнению с плацебо, также значительно более низкими оценками по выраженности симптомов «Выделения из носа» и «Заложенность носа» в группе препарата Полиоксидоний® по сравнению с группой плацебо. Указанные эффекты говорят о более быстром разрешении воспаления при местном использовании препарата Полиоксидоний®, что можно объяснить иммуномодулирующим, противовоспалительным и детоксицирующими свойствами препарата, а также способностью подавлять формирование НВЛ. Соответственно, уменьшение выраженности симптомов заболевания значительно улучшает качество жизни ребенка во время заболевания.

### Безопасность исследуемой терапии

Число пациентов, подвергшихся воздействию препарата, – 170 человек (84 в группе исследуемого препарата и 86 в группе препарата сравнения).

После приема препарата Полиоксидоний® зарегистрировано 1 НЯ: острый катаральный средний отит слева. Связь с препаратом оценена как возможная.

После приема плацебо зарегистрировано 6 НЯ: острый гнойный отит слева – 1, разжижение стула после нарушения диеты – 1, острый средний отит – 1, носовое кровотечение – 1, бронхит – 1, жидкий стул – 1.

Связь с приемом плацебо оценена как возможная в 3 случаях, сомнительная – в 2, условная – в 1.

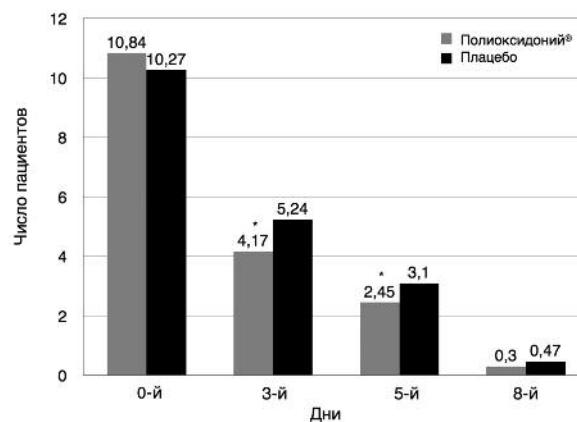
Четыре НЯ имели среднюю степень тяжести: острый гнойный отит слева, острый средний отит, бронхит, острый катаральный средний отит слева. Остальные НЯ имели легкую степень тяжести. Все НЯ разрешились полным выздоровлением. Серьезных НЯ не отмечено.

Переносимость препаратов была хорошей. Частота развития НЯ, а также жалоб в группе препарата Полиоксидоний® не отличалась статистически от соответствующих значений в группе плацебо-препарата. Таким образом, проведенное исследование позволяет констатировать безопасность исследуемого препарата Полиоксидоний®.

### Выводы

По результатам исследования можно констатировать превосходство препарата Полиоксидоний® по сравнению с

Рис. 5. Динамика общего количества баллов по Шкале оценки симптомов. Данные представлены в виде средней арифметической.



\*Различия статистически значимы ( $p=0,049$  и  $p=0,017$ , критерий Манна–Уитни, сравнение препаратов на этапах 3 и 5-го дней исследования соответственно).

плацебо в комплексной терапии детей от 1 до 12 лет с ОРВИ.

Включение лекарственного средства Полиоксидоний® как препарата патогенетической терапии в состав комплексного лечения ОРВИ у детей дает возможность:

1. Лучше контролировать симптомы интоксикации.
2. Облегчить симптомы ОРВИ со стороны носа:

- уменьшить выраженность симптомов «Выделения из носа» и «Заложенность носа» к 5-му дню терапии (по сравнению с плацебо);
- увеличить в 2 раза число пациентов с отсутствием симптома «Выделения из носа» к 3 и 5-му дню терапии (по сравнению с плацебо).

3. Снизить тяжесть течения инфекционно-воспалительного процесса, что подтверждается данными осмотра пациентов, а также более низкими общими оценками по шкале симптомов у пациентов группы препарата Полиоксидоний® на 3 и 5-й день заболевания по сравнению с группой плацебо.

Таким образом, местное применение препарата Полиоксидоний® в комплексном лечении ОРВИ у детей от 1 до 12 лет является клинически эффективным и безопасным. Достижения в исследовании иммунных механизмов воспаления, обнаружение роли различных субпопуляций хелперных лимфоцитов (Th1- и Th2-типов), гиперпродукции иммуноглобулина E, установление роли многочисленных про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-12 и др.), молекул адгезии, хемокинов и прочих медиаторов в патологии ЛОР-органов дают основание надеяться на эффективность иммуномодулирующей терапии в лечении воспалительных и инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов. Последнее крайне важно, поскольку воспаление слизистой оболочки в значительной мере обусловлено накоплением именно провоспалительных цитокинов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

### Литература/References

1. Караулов А.В., Горелов А.В. Применение азоксимера бромид в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей: мета-анализ контролируемых клинических исследований. Журн. инфектологии. 2019; 11 (4): 31–41.

- [Karaulov A.V., Gorelov A.V. Primenenie azoksimera bromida v terapii infektsionno-vospalitel'nykh zabolovaniy organov dykhanii u detei: meta-analiz kontroliruemyykh klinicheskikh issledovaniy. Zhurn. infektologii. 2019; 11 (4): 31–41 (in Russian).]
2. Богомильский М.Р., Чистякова В.Р. Детская оториноларингология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001. [Bogomilsky M.R., Chistyakova V.R. Children's otorhinolaryngology. Moscow: GEOTAR-Media, 2001 (in Russian).]
  3. Андрюков Б.Г., Сомова Л.М., Дробот Е.И., Матосова Е.В. Антимикробные стратегии нейтрофилов при инфекционной патологии. Клиническая диагностика. 2016; 61 (12). [Andriukov B.G., Somova L.M., Drobot E.I., Matosova E.V. Antimikrobnye strategii neitrofilov pri infektsionnoi patologii. Klin. lab. diagnostika (Russian clinical laboratory diagnostics). 2016; 61 (12) (in Russian).]
  4. Val S, Poley M, Brown K et al. Proteomic Characterization of Middle Ear Fluid Confirms Neutrophil Extracellular Traps as a Predominant Innate Immune Response in Chronic Otitis Media. PLoS ONE 2016; 11 (4).
  5. Novel concepts in nontypeable Haemophilus influenzae biofilm formation. FEMS Microbiol Lett 2013; 346 (2): 81–9.
  6. Toussaint M et al Host DNA released by NETosis promotes rhinovirus-induced type-2 allergic asthma exacerbation. Nat Med 2017; 23 (6): 681–91.
  7. Вавилова В.П., Вавилов А.М., Черкаева А.Х. Возможности современной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Педиатрия. Consilium Medicum. 2015; 3: 76–81.
  8. Пинегин Б.В. и др. Влияние азоксимера бромид на формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек. РМЖ. 2019; 1 (II): 42–6. [Pinegin B.V. et al. Vliianie azoksimera bromida na formirovaniye vnekletochnykh neitrofil'nykh lovushkek. RMZh. 2019; 1 (II): 42–6 (in Russian).]
  9. Исаева Е.И. и др. Изучение противовирусной активности Полиоксидония на экспериментальной модели in vitro. Журн. инфектологии. 2019 (Прил. 1). [Isaeva E.I. et al. Izucheniye protivovirusnoi aktivnosti Polioksidoniya na eksperimental'noi modeli in vitro. Zhurn. infektologii. 2019 (Pril. 1) (in Russian).]
  10. Харит С.М., Галустьян А.Н. Азоксимера бромид – безопасный и эффективный препарат при лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей: обзор результатов двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований II и III фазы. Педиатрия. Consilium Medicum. 2017; 2: 55–61. [Kharit S.M., Galustyan A.N. Azoximer bromide is a safe and effective preparation for the treatment of acute respiratory infections of the upper respiratory tract in children: an overview of the results of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials of Phase II and III. Pediatrics Consilium Medicum. 2017; 2: 55–61]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Гарашченко Татьяна Ильинична** – д-р мед. наук, проф., ученый секретарь ФГБУ НКЦО, проф. каф. оториноларингологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: 9040100@mail.ru

**Карнеева Ольга Витальевна** – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зам. дир. по научной и учебной работе ФГБУ НКЦО

**Тарасова Галина Дмитриевна** – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. ФГБУ НКЦО. E-mail: gtarasova@yandex.ru

**Ким Ирина Анатольевна** – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», рук. управления науки и образования ФГБУ НКЦО

**Ханферьян Роман Авакович** – д-р мед. наук, проф. каф. иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО РУДН, ФГБУ НКЦО

**Tatiana I. Garashchenko** – D. Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: 9040100@mail.ru

**Olga V. Karneeva** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology

**Galina D. Tarasova** – D. Sci. (Med.), Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology. E-mail: gtarasova@yandex.ru

**Irina A. Kim** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology

**Roman A. Hanferian** – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia, Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.04.2020

# Динамика знаний студентов в вопросах ведения пациентов с внебольничной пневмонией на фоне проведения дополнительных образовательных мероприятий

А.А. Гаврилова<sup>1,2</sup>, Р.А. Бонцевич<sup>3</sup>, О.В. Черенкова<sup>3</sup>, Н.Ю. Гончарова<sup>3</sup>, Т.Г. Покровская<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия;

<sup>2</sup>ООО «МАКСБелмед», Белгород, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

✉dr.bontsevich@gmail.com

## Аннотация

**Обоснование.** Внебольничная пневмония (ВП) – острое инфекционное заболевание, характеризующееся очаговым поражением респираторных отделов легких с внутриальвеолярной экссудацией, выявляемым при объективном и рентгенологическом обследовании, и выраженными в разной степени лихорадочной реакцией и интоксикацией. Смертность от ВП составляет 5%, но среди пациентов, требующих госпитализации, доходит до 21,9%, среди пожилых – 46%

**Цель.** Оценить влияние дополнительных образовательных мероприятий на динамику знаний студентов старших курсов в вопросах ВП.

**Материалы и методы.** В рамках исследования KNOCAP было проведено двухэтапное анкетирование 114 студентов основной и 91 студента контрольной групп 5–6-го курсов Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета и Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, обучающихся по специальностям «Лечебное дело» или «Педиатрия». Первый этап данного проекта был осуществлен за период 2017–2018, второй – 2018–2019 учебных годов. Между двумя этапами анкетирования в основной группе были проведены дополнительные образовательные мероприятия указанных респондентов (в рамках цикла по клинической фармакологии).

**Результаты.** При первичном анкетировании средний уровень знаний по анкетам в основной группе составил 40,6%, в контрольной – 41,2%, после проведения образовательных мероприятий наблюдался значимый прирост среднего уровня полноты ответа на вопрос в основной группе (53,6%) и незначительный (43,2%) – в контрольной. При этом анализ совокупных правильных, частично верных и ошибочных ответов по всем вопросам повторных анкет выявил статистически значимую связь между факторным и результативным признаками ( $p < 0,001$ , критерий  $\chi^2$  составляет 36,826).

**Заключение.** Можно говорить о необходимости оптимизации образовательных мероприятий в вопросах ведения пациентов с ВП, что позволит повысить уровни знаний молодых специалистов, сократит количество ятрогенных осложнений, улучшит качество лечения данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, уровень знаний, клинические рекомендации, фармакоэпидемиология, фармакотерапия.

**Для цитирования:** Гаврилова А.А., Бонцевич Р.А., Черенкова О.В. и др. Динамика знаний студентов в вопросах ведения пациентов с внебольничной пневмонией на фоне проведения дополнительных образовательных мероприятий. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 87–93. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200080

Original Article

## Dynamics of students' knowledge in the management of patients with community-acquired pneumonia after additional educational events

Anna A. Gavrilova<sup>1,2</sup>, Roman A. Bontsevich<sup>3</sup>, Olga V. Cherenkova<sup>3</sup>, Natalya Yu. Goncharova<sup>3</sup>, Tatyana G. Pokrovskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia;

<sup>2</sup>MAKSBelmed, Belgorod, Russia;

<sup>3</sup>Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

✉dr.bontsevich@gmail.com

## Abstract

**Background.** Community-acquired pneumonia (CAP) is an acute infectious disease characterized by a focal lesion of the respiratory parts of the lungs with intra-alveolar exudation, detected by objective and x-ray examination, expressed in varying degrees of fever and intoxication. The mortality rate from CAP is 5%, but among patients requiring hospitalization, it reaches 21.9%, and among the elderly – 46%

**Aim.** To evaluate the impact of additional educational activities on the dynamics of knowledge of senior students in CAP.

**Materials and methods.** In the study, KNOCAP conducted a two-stage questionnaire study 114 students in primary and 91 student control groups V–VI courses medical Institute, Belgorod State National Research University and Burdenko Voronezh State Medical University. The first stage of this project was implemented during the period 2017–2018, the second – for 2018–2019 academic years. Between the two stages of the survey, additional educational activities of the above respondents were conducted in the main group (as part of the cycle of "clinical pharmacology").

**Results.** During the initial survey, the average level of knowledge on the questionnaires in the main group was 40.6%, in the control group 41.2%, after the educational events, there was a significant increase in ARC in the main group 53.6% and a slight (43.2%) in the control group. At the same time, the analysis of the aggregate correct, partially correct and erroneous answers to all questions of repeated questionnaires revealed a statistically significant relationship between factor and performance indicators ( $p < 0.001$ , criterion  $\chi^2$  is 36.826).

**Conclusion.** We can talk about the need to optimize educational activities in the management of patients with CAP, which will increase the knowledge levels of young specialists, reduce the number of iatrogenic complications, and improve the quality of treatment for this category of patients.

**Key words:** community-acquired pneumonia, level of knowledge, clinical recommendations, pharmacoepidemiology, pharmacotherapy.

**For citation:** Gavrilova A.A., Bontsevich R.A., Cherenkova O.V. et al. Dynamics of students' knowledge in the management of patients with community-acquired pneumonia after additional educational events. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 87–93. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200080

## Введение

Внебольничная пневмония (ВП) – острое инфекционное заболевание, характеризующееся очаговым поражением рес-

пираторных отделов легких с внутриальвеолярной экссудацией, выявляемым при объективном и рентгенологическом обследовании, и выраженными в разной степени лихорадоч-

ной реакцией и интоксикацией. Парадокс пневмонии состоит в том, что, с одной стороны, достигнуты значительные результаты в понимании патогенеза данного инфекционного процесса, повышении эффективности антибиотикотерапии [1], но с другой – ежегодно увеличивается число больных с тяжелым течением болезни, следовательно, возрастает смертность. Ежегодно в США регистрируется 5,6 млн пациентов с ВП, из которых госпитализируется 1,1 млн, 10 тыс. из этих пациентов умрут во время госпитализации, а 1 из 3 взрослых умрет в течение 1 года после госпитализации с пневмонией. В целом летальность больных ВП в США при амбулаторном их ведении колеблется от 1 до 5%, в стационарах – 12%, а в отделениях интенсивной терапии достигает 40% [2, 3]. В Южной Америке существуют лишь ограниченные данные о распространенности ВП: ежегодные показатели заболеваемости в Аргентине, Чили и Бразилии в 2010 г. составили 120 тыс., 170 тыс. и 920 тыс. случаев соответственно. Улучшение ухода за пациентами с ВП в Южной Африке имеет особенно важное значение в связи с высоким уровнем заболеваемости и необходимостью улучшения стандартов назначения антибиотиков в условиях роста антибиотикорезистентности. Согласно статистическому отчету о состоянии смертности в Южной Африке, грипп и ВП вместе заняли 6-е место среди основных причин смерти в 2015 г. [4]. В России ВП ежегодно заболевают более 2 млн человек, что составляет 3,86 на 1 тыс. случаев заболевания. К группе наиболее высокого риска относят лиц младше 5 лет и старше 75 лет [5, 6]. Смертность от ВП составляет 5%, но среди пациентов, требующих госпитализации, доходит до 21,9%, среди пожилых – 46% [7, 8]. Так, оптимизация методов фармакотерапии больных с ВП, предположительно, позволит снизить показатели заболеваемости и смертности от данной патологии.

Следовательно, можно говорить о необходимости повышения уровня осведомленности как студентов старших медицинских курсов, так и врачей терапевтического профиля в вопросах ведения пациентов с ВП, их качественная профессиональная подготовка является приоритетным направлением в практической медицине. Крайне важным являются не только оценка уровня базовых знаний будущих работников здравоохранения и выявление «проблемных» для них мест, но и последующий разбор и устранение допущенных ошибок путем проведения образовательных мероприятий по ведению пациентов с ВП.

**Цель** – оценить влияние дополнительных образовательных мероприятий на динамику знаний студентов старших курсов в вопросах ВП.

## Материалы и методы

Многоцентровое исследование KNOCAP (полное название проекта «The assessment of students' and physicians' knowledge of community-acquired pneumonia basics») представляет собой результат анонимного проспективного опроса по оценке знаний и предпочтений среди врачей терапевтического профиля и студентов старших медицинских курсов в вопросах ведения пациентов с ВП [9–11]. В рамках указанного исследования KNOCAP было проведено двухэтапное анкетирование 114 студентов основной и 91 студента контрольной групп 5–6-го курсов медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета и Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, обучающихся по специальностям «Лечебное дело» или «Педиатрия». Первый этап данного проекта был осуществлен за период 2017–2018, второй – 2018–2019 учебных годов. Между двумя этапами анкетирования в одном из центров были проведены дополнительные образовательные мероприятия указанных респондентов (в рамках цикла по клинической фармакологии). В перечень дополнительных обучающих мероприятий входили: увеличение часов практических занятий, лекций с использованием иллюстративного материала,

работа с учебно-методическим пособием по клинической фармакологии, где представлены ситуационные задачи по основным проблемам фармакотерапии ВП, разбор ошибочных вариантов ответов студентов для их последующего исключения, в том числе в предстоящей клинической практике. Таким образом, мы имеем дело с двумя группами респондентов – основной и контрольной. В основной, или опытной, группе были применены дополнительные обучающие мероприятия ВП. Контрольную группу, напротив, составили респонденты, получающие привычную образовательную программу. Так как речь идет об одних и тех же людях и при этом сравниваются значения признака, полученные до и после исследования, мы относим внутригрупповые совокупности к связанным, или парным. При этом межгрупповые совокупности, представленные разными респондентами из двух центров, – несвязанные.

При разработке проекта «The assessment of students' and physicians' knowledge of community-acquired pneumonia basics» был использован метод анонимного анкетирования, для чего на основании актуальных клинических рекомендаций [12], а также с учетом проекта новых клинических рекомендаций [13] была разработана оригинальная анкета. Опросник представляет собой перечень вопросов как тестового типа (с одним или несколькими правильными ответами), так и вопросов, в которых респонденту необходимо собственноручно вписать ответ. За неверный ответ респонденту начислялось 0 баллов в зависимости от полноты ответа, за неполный или частично верный – от 0,25 до 0,75, за верный – 1. Следовательно, при всех верных ответах максимальный средний балл составлял 1,0 [14]. Оценивались средние значения каждого респондента, средние по отдельным вопросам, средние значения по всей анкете. Среднее значение совокупности верных, частично верных и неверных ответов характеризовалось как «средний уровень полноты ответа на вопрос», эквивалентное понятие – «средний уровень правильности ответов» [15]. Также анализировались закономерности ответов на отдельно взятые вопросы. На вопросы, требующие обязательного «написательного» ответа (вопросы №12 и 13 анкеты), при его отсутствии начислялось 0 баллов.

Вся информация, внесенная в анкеты, была внесена в электронную базу данных и обработана с помощью прикладных программ Microsoft Excel 2016, Microsoft Access 2016, статистические данные были обработаны с помощью Statistica 10 [16, 17].

Для сравнения относительных показателей в динамике при двухэтапном исследовании («до–после») был использован критерий  $\chi^2$  МакНемара (тест МакНемара), с помощью которого была выполнена оценка статистической значимости различий показателей [18]. Статистическая значимость различий фиксировалась при уровне двустороннего  $p < 0,05$ . Также предварительно была определена нормальность распределения признака с помощью критерия Колмогорова–Смирнова – непараметрического критерия согласия, предназначенного для проверки простых гипотез о принадлежности анализируемой выборки некоторому известному закону распределения [19].

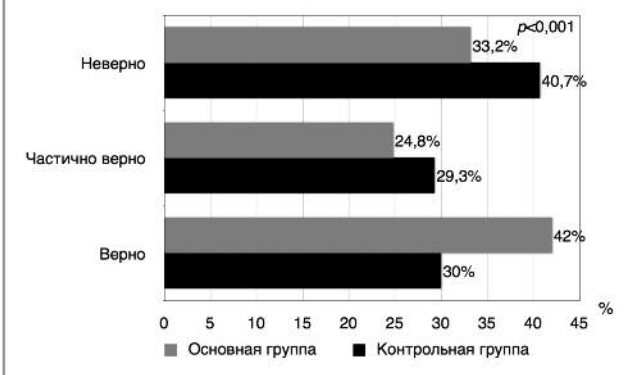
Статистическая значимость различий при сравнении исследуемых несвязанных центров фиксировалась при уровне двустороннего  $p < 0,05$  на основании анализа четырехпольных таблиц сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона [20]. В том случаях, если хотя бы в одной ячейке ожидаемое явление принимает значение от 5 до 9, критерий  $\chi^2$  рассчитывался с поправкой Йейтса.

Данная методика оценки знаний не может полноценно отразить общий уровень качества образования в вузе и разработана исключительно для работы в рамках настоящего исследования KNOCAP.

В журнале «Research Result in Pharmacology» представлен фрагмент исследования, посвященный сравнительной оценке знаний среди врачей и студентов в вопросах фарма-



Рис. 1. Суммарное количество правильных, частично верных и ошибочных ответов по всем вопросам повторных анкет.



котерапии ВП [21]. Был представлен доклад на конгрессе Европейского респираторного общества в 2019 г. [14]. В журналах «Research Results in Pharmacology» и «Научные результаты биомедицинских исследований» опубликованы статьи, посвященные детальному разбору исключительно фармакотерапии и вопросам ведения пациентов с ВП по промежуточным результатам настоящего исследования [22].

## Результаты

На I этапе были первично опрошены 114 студентов-медиков основной группы, затем, по прошествии курсов клинической фармакологии, различных терапевтических циклов, углубленной работы с учебно-методическим пособием по клинической фармакологии и т.д., те же студенты были повторно проанкетированы, суммарное число студентов составило 110. Параллельно в контрольной группе был проведен первичный и повторный срез знаний 91 студента, не включающий дополнительных образовательных мероприятий между этапами.

Исследование проведено на базе Белгородского государственного исследовательского университета и Воронежского медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. В ходе исследования получены следующие результаты: при первичном анкетировании средний уровень знаний по анкетам в основной группе составил 40,6%, в контрольной — 41,2%, после проведения образовательных мероприятий наблюдался значимый прирост среднего уровня полноты ответа на вопрос в основной группе 53,6% и незначительный (43,2%) — в контрольной. При этом анализ совокупных правильных, частично верных и ошибочных ответов по всем вопросам повторных анкет выявил статистически значимую связь между факторным и результативным признаками ( $p < 0,001$ , критерий  $\chi^2$  составляет 36,826), рис. 1.

## Основы этиологии, диагностики и профилактики ВП

В первом вопросе необходимо рассказать о наиболее часто встречающемся возбудителе ВП. Этиология ВП непосредственно связана с нормальной микрофлорой, колонизирующей верхние отделы дыхательных путей. Из многочисленных микроорганизмов лишь некоторые обладают повышенной вирулентностью и при попадании в нижние отделы дыхательных путей способны вызывать воспалительную реакцию. Перечисленными свойствами обладает *Streptococcus pneumoniae* [23]. Как было указано ранее, пневмококк — основной возбудитель ВП. На исходном этапе исследования в основной группе верный ответ был получен от 27,2% опрошенных, на II этапе исследования — 34,5% ( $\chi^2$  МакНемара 0,781,  $p = 0,377$ ), что является, несомненно, недостаточным уровнем осведомленности в данном вопросе (рис. 2). В контрольной группе результаты оказались равно противоположными: первично правильно ответили большее число опрошенных (72,5%), чем повторно (45,1%), при сравнении

Рис. 2. Динамика ответов респондентов в вопросе о наиболее часто встречающемся возбудителе ВП.

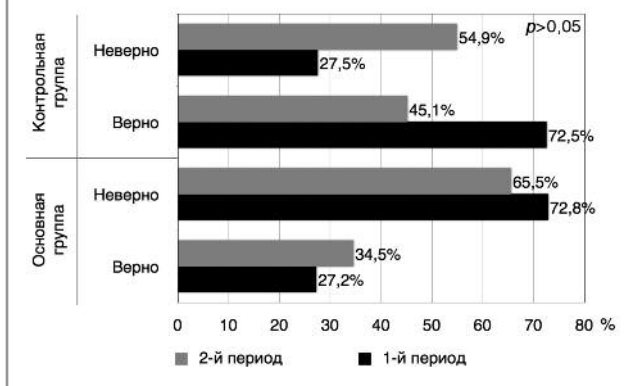
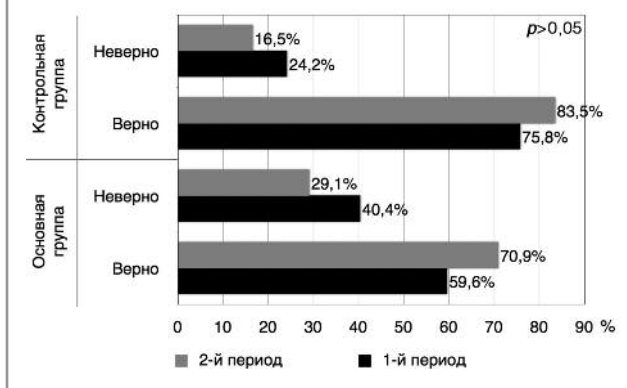


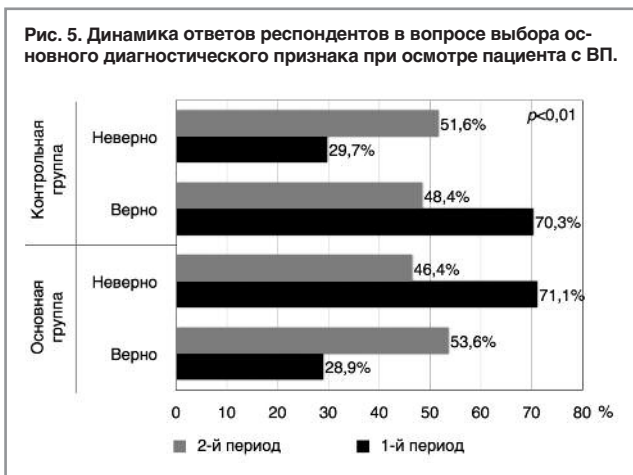
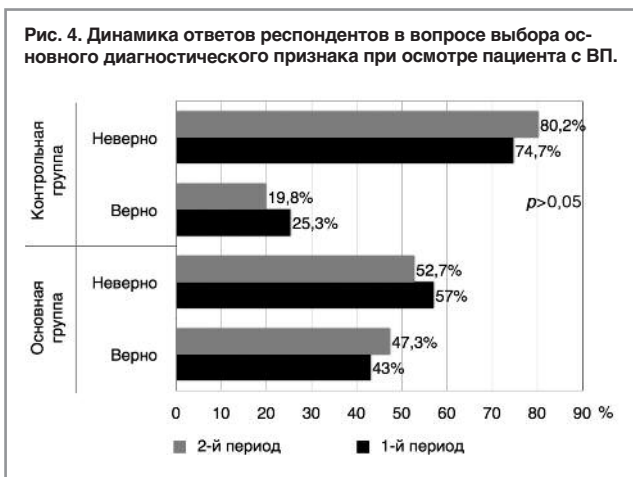
Рис. 3. Методы профилактики ВП: динамика ответов респондентов.



повторных выборок между собой статистически значимого отличия не было ( $\chi^2$  Пирсона 2,306,  $p > 0,05$ ). Респондентами были допущены следующие ошибки: 27,6% опрошенных указали *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus pyogenes*, 26,3% студентов считают, что наиболее часто вызывают ВП атипичные микроорганизмы, 19,7% студентов выбрали род стафилококков (*Staphylococcus aureus* и др.), а 26,4% выбирали в качестве ответа вирусы/грибы/геофильную палочку или энтеробактерии.

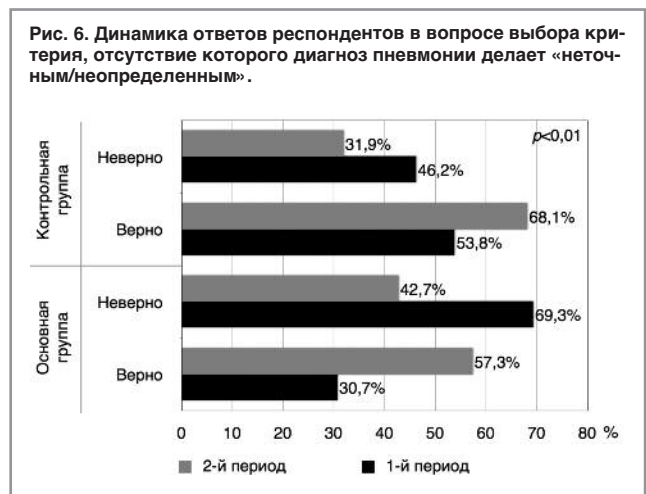
В следующем вопросе необходимо было выбрать высокоэффективные в настоящее время методы профилактики ВП, среди предложенных вариантов (закаливание, гомеопатическая и иммуномодулирующая терапия) единственно верным был ответ «вакцинация пневмококковой и противогриппозной вакциной» [24]. В начале исследования верный ответ был получен от 59,6% респондентов, а после проведения образовательных мероприятий — 70,9% ( $\chi^2$  МакНемара 2,513,  $p = 0,113$ ). Результаты контрольной группы: изначально правильный ответ выбрали 75,8% студентов, в конце цикла — 83,5% (рис. 3). Разница прироста между повторными опросами в пользу основной группы является статистически значимой ( $\chi^2$  Пирсона 4,418,  $p = 0,036$ ). В рамках данного вопроса респонденты выражали субъективное мнение касательно вакцинации, которое часто было «неоднозначным» (12%), а также достаточно большое число респондентов полагаются на закаливающие процедуры и/или иммуномодулирующую терапию [21]. На сегодняшний день доказательную базу имеет только вакцинация от пневмококка и гриппа.

Следующий вопрос, касающийся выбора основного диагностического признака при осмотре пациента с ВП, предполагал наличие единственно верного ответа — синдром уплотнения легочной ткани. К его объективным признакам относятся отставание пораженной стороны при дыхании и усиление голосового дрожания при пальпации над тем же участком, притупление перкуторного звука, аускультативно —



ослабление везикулярного дыхания над очагами уплотнения, мелкопузырчатые звучные влажные хрипы или крепитация. При отсутствии синдрома уплотнения рентгенологическое заключение о наличии пневмонии является неправомерным, ведь изменение легочного рисунка без инфильтрации легочной ткани может быть признаком другого заболевания [25]. На исходном этапе исследования основной группы верный ответ был получен у 43,0% опрошенных, по окончании II этапа – у 47,3%. Несмотря на увеличение частоты верных ответов, прирост является статистически незначимым ( $\chi^2$  МакНемара 0,398,  $p=0,528$ ). В контрольной группе результаты в начале образовательного цикла следующие: верный ответ смогли дать 25,3% студентов; на II этапе – 19,8% правильных ответов (рис. 4). Разница результатов основной и контрольной групп статистически значима ( $\chi^2$  Пирсона 16,584,  $p < 0,001$ ).

Диагностика нетяжелой ВП базируется как минимум на основании двух обследований. Респондентам были предложены следующие варианты ответов: рентгенография в одной проекции, рентгенография в двух проекциях, общеклиническая биохимия крови, общий анализ крови, клинический анализ мокроты, микробиологический анализ мокроты и «затрудняюсь ответить». Из перечисленного респондентам необходимо было выбрать лишь общий анализ крови и рентгенографию в двух проекциях [12, 13]. На исходном этапе исследования опытной группы верный ответ был получен лишь у 28,9% студентов-медиков, а после проведения образовательных мероприятий – уже у 53,6% (рис. 5). Наблюдаемое снижение частоты неверных ответов после проведения образовательных мероприятий было статистически значимым ( $\chi^2$  МакНемара 6,818,  $p < 0,01$ ). 48,4% опрошенных контрольной группы в начале цикла по клинической фармакологии дали верный ответ, в конце – 70,3%. Разница между повторными опросами двух групп студентов является статистически незначимой ( $\chi^2$  Пирсона 0,557,  $p > 0,05$ ).



Следующий вопрос анкеты звучал так: «Неточным/неопределенным» диагноз пневмонии делает:

- 1) отсутствие температуры и лейкоцитов;
- 2) отсутствие рентгенологического исследования;
- 3) отсутствие синдрома уплотненной легочной ткани;
- 4) отсутствие кашля, хрипов в легких.

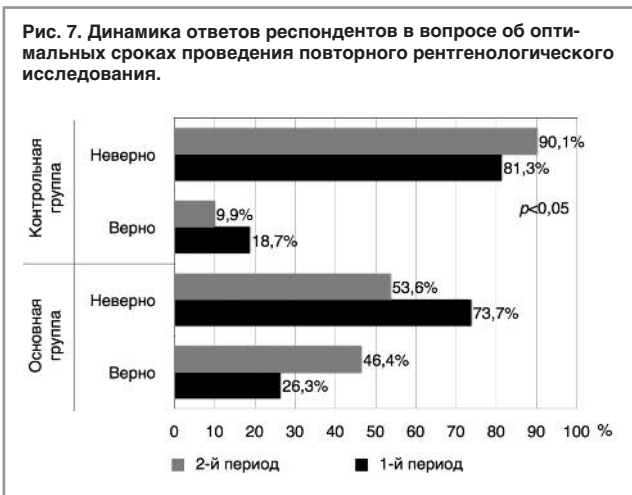
Из предложенных вариантов именно недоступность или отсутствие рентгенологического подтверждения очаговой инфильтрации в легких (флюорография органов грудной клетки или рентгенография) диагноз пневмонии делает неточным/неопределенным [12, 13]. В контрольной группе на I этапе исследования 53,8% опрошенных верно ответили на поставленный вопрос, на II этапе – 68,1%. До проведения образовательных мероприятий верный ответ был получен у 30,7% респондентов основной группы, а после – уже у 57,3% (рис. 6), видимое увеличение количества правильных ответов подтверждается соответствующим статистическим анализом ( $\chi^2$  МакНемара 8,127,  $p=0,005$ ). Статистически незначимой оказалась разница повторных исследований основной и контрольной групп ( $\chi^2$  Пирсона 2,497,  $p=0,115$ ).

При положительной динамике лечения ВП повторное рентгенологическое исследование целесообразно не ранее чем через 14 дней [12, 13]. В контрольной группе в начале исследования 18,7% опрошенных верно ответили на поставленный вопрос, на II этапе – 9,9%. В опытной группе на исходном этапе исследования верный ответ был получен у 26,3% студентов, а после проведения образовательных мероприятий – уже у 46,4% (рис. 7). Наблюдаемый прирост частоты верных ответов был статистически значимым ( $\chi^2$  МакНемара 4,371,  $p=0,037$ ). Разница повторных исследований основной и контрольной групп оказалась статистически значимой ( $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса 29,921,  $p < 0,001$ ).

## Основы фармакотерапии ВП

В следующем вопросе необходимо было выбрать возможные причины задержки начала антимикробной терапии (АМТ). Согласно имеющимся клиническим рекомендациям [12], а также проекту новых клинических рекомендаций [13], причин для задержки АМТ при подтвержденном диагнозе не существует. В контрольной группе на I этапе исследования 59,3% опрошенных верно ответили на поставленный вопрос, на II этапе – 78,0%. Аналогично до проведения образовательных мероприятий верный ответ был у 58,8% опрошенных основной группы, а после – у 70,9% (рис. 8). Несмотря на имеющийся прирост, наблюдаемое снижение частоты неверных ответов было статистически незначимым ( $\chi^2$  МакНемара 2,848,  $p=0,092$ ). Разница в повторных опросах основной и контрольной групп оказалась статистически незначимой ( $\chi^2$  Пирсона 1,314,  $p > 0,05$ ).

Критерием для отмены АМТ при нетяжелой ВП является стойкая нормализация температуры тела на протяжении 48–72 ч при положительной динамике других симптомов и

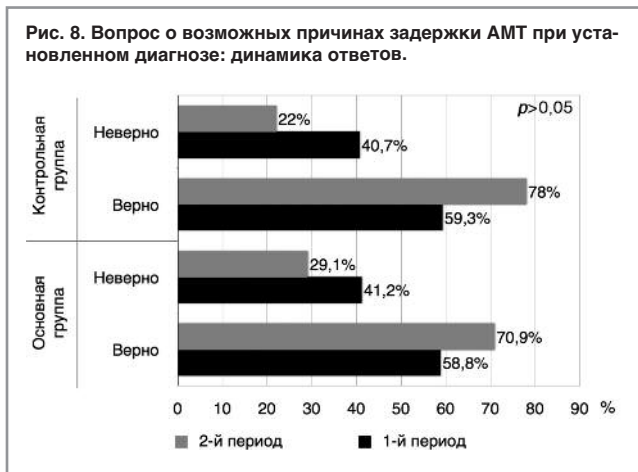


отсутствии признаков клинической нестабильности [12, 13]. На исходном этапе исследования верный ответ был получен у 36,0% студентов-медиков основной группы, а после проведения образовательных мероприятий – уже у 51,8% ( $\chi^2$  МакНемара 3,175,  $p=0,075$ ). 42,9% опрошенных контрольной группы в начале цикла по клинической фармакологии дали верный ответ, в конце – 52,7% (рис. 9). Разница между повторными опросами двух групп студентов является статистически незначимой ( $\chi^2$  Пирсона 0,017,  $p>0,05$ ).

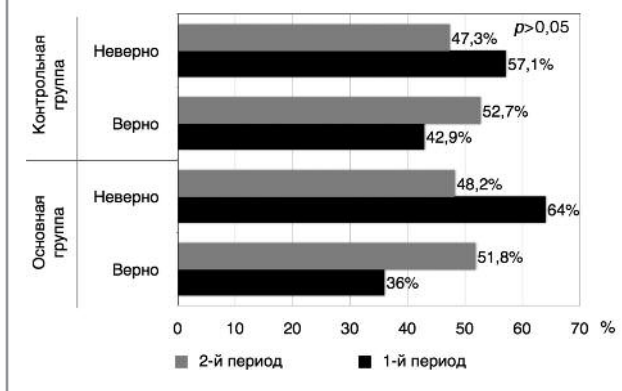
Следующий вопрос был посвящен вопросу о «ступенчатой терапии» ВП. Данный вид АМТ предполагает двухэтапное применение антимикробных препаратов (АМП): осуществление перехода с парентеральной на пероральную форму препарата сразу после стабилизации состояния больного, нормализации температуры и улучшения клинической картины ВП [26]. 54,9% опрошенных контрольной группы в начале исследования дали верный ответ, в конце – 52,7%. До проведения образовательных мероприятий верный ответ был получен у 57,0% анкетированных студентов, по их завершении – у 67,3% (рис. 10). Наблюдаемое увеличение частоты верных ответов было статистически незначимым ( $\chi^2$  МакНемара 1,988,  $p=0,159$ ). При этом разница между повторными опросами двух групп статистически значима ( $\chi^2$  Пирсона 4,405,  $p=0,036$ ).

В очередном вопросе необходимо было указать типовые ошибки в стартовой АМТ нетяжелой ВП. Респондентам были предложены следующие варианты ответов: применение ампициллин + оксациллина (Ампиокс), применение цiproфлоксацина, применение цефазолина, применение ампициллина внутрь, применение респираторных фторхинолонов у пациентов без факторов риска. В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [12, 13] каждый из перечисленных ответов относится к ошибочной стратегии при ведении пациентов с нетяжелой ВП [27]. В основной группе до проведения образовательных мероприятий полностью верный ответ был дан лишь 4,4% опрошенных, а после – уже у 30,9% (рис. 11). Наблюдаемое снижение частоты неверных ответов было статистически значимым ( $\chi^2$  МакНемара 5,886,  $p<0,016$ ). В контрольной группе следующие результаты: на I этапе 38,5% верных ответов, на II – 45,1. Разница между повторными опросами двух групп статистически значима ( $\chi^2$  Пирсона 4,26,  $p=0,04$ ).

Дальнейшие вопросы требовали от респондента развернутого ответа. В первом вопросе необходимо было указать оптимальную стартовую терапию при лечении нетяжелой ВП у пациента при отсутствии факторов риска и сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический алкоголизм, истощение, наркомания, цирроз печени) и/или принимавших за последние 3 мес системные АМП два и более дней (препараты выбора – амоксициллин



**Рис. 9. Вопрос о критериях отмены АМТ: динамика ответов респондентов.**



либо макролиды, последние – при подозрении на «атипичную» этиологию заболевания – *S. pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*) [28]. В контрольной группе были получены следующие результаты: на I этапе – 39,6% верных ответов, на II – 52,7%. До проведения образовательных мероприятий в основной группе верный ответ был дан 2,6% студентов, а после – уже у 44,5% (рис. 12). Наблюдаемое снижение частоты неверных ответов после проведения образовательных мероприятий было статистически значимым ( $\chi^2$  МакНемара 11,796,  $p<0,001$ ), как и при сравнении повторных выборок между ( $\chi^2$  Пирсона 41,63,  $p<0,001$ ).

В следующем вопросе следовало указать оптимальную стартовую терапию при лечении пациентов с нетяжелой ВП с наличием факторов риска, сопутствующих заболеваний и/или принимавших за последние 3 мес системные АМП два и более дней. При лечении данных больных также рекомендовано использование таблетированных форм АМП, однако тактика АМТ у таких больных меняется, так как возрастает вероятность этиологической роли грамотрицательной флоры [15, 16]. В качестве стартовой терапии рекомендуется использование комбинированных АМП: амоксициллин + клавулановая кислота, при подозрении на «атипичную» микрофлору возможно назначение комбинации  $\beta$ -лактама и макролида. Альтернативой комбинированной терапией может быть назначение респираторных фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) [12] либо, согласно проекту новых клинических рекомендаций, пероральных цефалоспоринов (цефдиторен) [13]. На исходном этапе исследования верный ответ был получен лишь у 2,6% студентов-медиков основной группы, а после проведения образовательных мероприятий – уже у 33,6%. Наблюдаемое снижение частоты неверных ответов после проведения образовательных мероприятий было статистически значимым ( $\chi^2$  МакНемара 7,848,  $p=0,006$ ). В контрольной группе были



получены следующие результаты: на I этапе – 28,6% верных ответов, на II – 39,6% (рис. 13). При сравнении повторных выборок между собой разница была статистически значимой ( $\chi^2$  Пирсона 35,046,  $p < 0,001$ ).

### Заключение

В ходе настоящего исследования были получены неоднозначные результаты: наблюдался статистически значимый прирост уровня знаний по отдельным вопросам анкеты (преимущественно вопросы из раздела о фармакотерапии нетяжелой ВП у пациентов с наличием/отсутствием факторов риска и/или сопутствующих заболеваний), что говорит о неоспоримой пользе проведения образовательных мероприятий с практической точки зрения. Однако остаются отдельные вопросы анкеты, на которые частота правильных ответов после проведения образовательных мероприятий



оставалась практически неизменной. Наименьший прирост количества верных ответов был отмечен в вопросах о выборе основного критерия для отмены АМТ; о вакцинации как высокоэффективном методе профилактики ВП; о критериях, подтверждающих диагноз ВП, и основном диагностическом признаке ВП при осмотре пациента. По мнению авторов, не всегда положительный результат после проведения образовательных мероприятий связан с недостаточной их продолжительностью в рамках учебного процесса; считаем, что имеет смысл увеличить количество академических часов в учебной программе курсов терапии, пульмонологии и клинической фармакологии с целью подробного разбора тактики ведения пациентов с ВП.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

### Литература/References

- Poulakou G, Siakallis G, Tsiodras S et al. Nebulized antibiotics in mechanically ventilated patients: roadmap and challenges. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15 (3): 211–29.
- Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis* 2018; 68: e1–e47.
- Athlin S, Lidman C, Lundqvist A et al. Management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: updated Swedish guidelines 2017. *Infect Dis (Lond)* 2018; 50 (4): 247–72.
- Skinner EH, Lloyd M, Janus E et al. The IMPROVE-GAP Trial aiming to improve evidence-based management of community-acquired pneumonia: study protocol for a stepped-wedge randomised controlled trial. *Trials* 2018; 19 (1): 88. DOI: 10.1186/s13063-017-2407-4
- Weinberger M. Does a Diagnosis of Community-Acquired Pneumonia in a Child Always Require Antibiotics? *JAMA Pediatr* 2019; 173 (8): 797. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.1436
- Escobar GJ, Plimier C, Greene JD et al. Multiyear Rehospitalization Rates and Hospital Outcomes in an Integrated Health Care System. *JAMA Netw Open* 2019; 2 (12): e1916769. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.16769
- Metersky ML, Kalil AC. New guidelines for nosocomial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2017; 23 (3): 211–7.
- Frantzeskaki F, Orfanos SE. Treating nosocomial pneumonia: what's new. *ERJ Open Res* 2018; 4 (2).
- Бонцевич П.А., Гаврилова А.А., Прокурова Г.Г. и др. Внебольничная пневмония: оценка базовых знаний врачей терапевтического профиля. Текущие результаты проекта КНОСАР. *Фарматека*. 2019; 11: 44–7. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.11.44-49> [Bontsevich R.A., Gavrilova A.A., Prozorova G.G. i dr. Vnebol'nichnaia pnevmonii: otsenka bazovykh znaniy vrachei terapevicheskogo profilia. Tekushchie rezul'taty proekta KNOCAP. *Farimateka*. 2019; 11: 44–7. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.11.44-49> (in Russian).]
- Бонцевич П.А., Гаврилова А.А. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2019622268 Российская Федерация. Внебольничная пневмония лечение – уровень: этиология, диагностика и знаний студентов. Правообладатель ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». №2019622102 заявл. 20.11.2019; зарегистр. 04.12.2019. [Bontsevich R.A., Gavrilova A.A. Svidetel'stvo o gosudarstvennoi registratsii bazy dannykh №2019622268 Rossiiskaia Federatsiia. Vnebol'nichnaia pnevmonii lechenie – uroven': etiologiya,

- diagnostika i znaniy studentov. Pravoobladatel' FGAOU VO "Belgorodskii gosudarstvennyi natsional'nyi issledovatel'skii universitet". №2019622102 zaiavl. 20.11.2019; zaregistr. 04.12.2019 (in Russian).]
11. Бонцевич Р.А., Гаврилова А.А. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2019622215 Российская Федерация. Внебольничная пневмония лечение – уровень: этиология, диагностика и знаний врачей. Правообладатель ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». №2019622101 заявл. 20.11.2019; зарегистрир. 28.11.2019.  
[Bontsevich R.A., Gavrilova A.A. Svidetel'stvo o gosudarstvennoi registratsii bazy dannykh №2019622215 Rossiiskaia Federatsiia. Vnebol'nicnaia pnevmonia lechenie – uroven': etiologiia, diagnostika i znaniy vrachei. Pravoobladatel' FGAOU VO "Belgorodskii gosudarstvennyi natsional'nyi issledovatel'skii universitet". №2019622101 zaiavl. 20.11.2019; zaregistr. 28.11.2019 (in Russian).]
  12. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Стречунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010; 3 (12): 186–225.  
[Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Strachunskii L.S. et al. Vnebol'nicnaia pnevmonia u vzroslykh: prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniu i profilaktike. *Klin. mikrobiologiya i antimikrobnaiia khimioterapiia*. 2010; 3 (12): 186–225 (in Russian).]
  13. Проект клинических рекомендаций Российского респираторного общества по внебольничной терапии. 2018.  
[Proekt klinicheskikh rekomendatsiia Rossiiskogo respiratornogo obshchestva po vnebol'nicnoi terapii. 2018 (in Russian).]
  14. Bontsevich RA, Gavrilova AA, Prozorova G et al. The assessment of physicians' knowledge of community-acquired pneumonia basics: KNOCAP study. *European Respiratory Journal*. 2019; 54 (63): PA2922.
  15. Bontsevich RA, Filinichenko TS, Vovk YR et al. Comparative assessment of physicians' and senior medical students' basic knowledge in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Res Results Pharmacol* 2018; 5 (1): 67–75. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.5.34072>
  16. Лемешко Б.Ю., Лемешко С.Б., Семенова М.А. К вопросу статистического анализа больших данных. *Вестн. Том. гос. ун-та. Управление, вычислительная техника и информатика*. 2018; 44. <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-statisticheskogo-analiza-bolshih-dannykh>  
[Lemeshko B.Iu., Lemeshko S.B., Semenova M.A. K voprosu statisticheskogo analiza bolshikh dannykh. *Vestn. Tom. gos. un-ta. Upravlenie, vychislitel'naia tekhnika i informatika*. 2018; 44. <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-statisticheskogo-analiza-bolshih-dannykh> (in Russian).]
  17. Ushanov SV, Ogurtsov DA. Estimation of the Frocini criteria and omega square criteria statistics by the statistical tests method for a mixture of normal distributions. *Siberian Journal Science Technology* 2019; 1. <https://cyberleninka.ru/article/n/estimation-of-the-frocini-criteria-and-omega-square-criteria-statistics-by-the-statistical-tests-method-for-a-mixture-of-normal>
  18. Гафарова Л.М., Завьялова И.Г., Мустафин Н.Н. Об особенностях применения критерия согласия Пирсона  $\chi^2$ . ЭСГИ. 2015; 4 (8). <https://cyberleninka.ru/article/n/ob-osobennostyah-primeneniya-kriteriya-soglasiya-pirsona-2>  
[Gafarova L.M., Zav'ialova I.G., Mustafin N.N. Ob osobennostiakh primeneniia kriteriia soglasia Pirsona  $\chi^2$ . *ESGI*. 2015; 4 (8). <https://cyberleninka.ru/article/n/ob-osobennostyah-primeneniya-kriteriya-soglasiya-pirsona-2> (in Russian).]
  19. Лямец Л.Л., Евсеев А.В. Методика описательного статистического анализа номинальных признаков в выборках малого объема, полученных в результате фармакологических исследований. *Вестн. Смоленской государственной медицинской академии*. 2019; 2. <https://cyberleninka.ru/article/n/metodika-opisatel'nogo-statisticheskogo-analiza-nominalnykh-priznakov-v-vybor-kah-malogo-obema-poluchennykh-v-rezultate>
  - [Liamets L.L., Evseev A.V. Metodika opisatel'nogo statisticheskogo analiza nominal'nykh priznakov v vybor-kah malogo ob'ema, poluchennykh v rezul'tate farmakologicheskikh issledovaniy. *Vestn. Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. 2019; 2. <https://cyberleninka.ru/article/n/metodika-opisatel'nogo-statisticheskogo-analiza-nominalnykh-priznakov-v-vybor-kah-malogo-obema-poluchennykh-v-rezultate> (in Russian).]
  20. Гуменикова Ю.В., Рябинова Е.Н., Черныцына П.Н. Статистическая обработка результатов тестирования студентов. *Вестн. Сам. гос. техн. ун-та*. 2015; 3 (27). <https://cyberleninka.ru/article/n/statisticheskaya-obrabotka-rezultatov-testirovaniya-studentov>  
[Gumennikova Iu.V., Riabinova E.N., Chernitsyna P.N. Statisticheskaiia obrabotka rezul'tatov testirovaniia studentov. *Vestn. Sam. gos. tekhn. un-ta*. 2015; 3 (27). <https://cyberleninka.ru/article/n/statisticheskaya-obrabotka-rezultatov-testirovaniya-studentov> (in Russian).]
  21. Bontsevich RA, Filinichenko TS, Gavrilova AA et al. Assessment of physicians' and senior medical students' knowledge in treatment of patients with community-acquired pneumonia. current results of the KNOCAP project. *Res Results Pharmacol* 2018; 3 (4): 27–36.
  22. Гаврилова А.А., Бонцевич Р.А., Прозорова Г.Г. и др. Сравнительный анализ знаний врачей с разным стажем работы по вопросам терапии внебольничной пневмонии. Проект «КНОСАР», II фаза (2017–2019). *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2019; 5 (4): 78–92. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-6  
[Gavrilova A.A., Bontsevich R.A., Prozorova G.G. i dr. Sravnitel'nyi analiz znaniy vrachei s raznym stazhem raboty po voprosam terapii vnebol'nicnoi pnevmonii. Proekt "KnoCAP", II faza (2017–2019). *Nauchnye rezul'taty biomeditsinskikh issledovaniy*. 2019; 5 (4): 78–92. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-6 (in Russian).]
  23. Рачина С.А., Синопальников А.И. Клинические рекомендации по внебольничной пневмонии у взрослых: что нас ждет в 2019 г. *Практическая пульмонология*. 2018; 3. <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-rekomendatsii-po-vnebol'nicnoi-pnevmonii-u-vzroslykh-to-nas-zhdet-v-2019-g>  
[Rachina S.A., Sinopal'nikov A.I. Klinicheskie rekomendatsii po vnebol'nicnoi pnevmonii u vzroslykh: chto nas zhdet v 2019 g. *Prakticheskaia pul'monologiya*. 2018; 3. <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-rekomendatsii-po-vnebol'nicnoi-pnevmonii-u-vzroslykh-to-nas-zhdet-v-2019-g> (in Russian).]
  24. Синопальников А.И. Антибиотики и внебольничные инфекции нижних дыхательных путей. Кому? Какой? *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019; 1. <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotiki-i-vnebol'nicnyie-infektsii-nizhnih-dyhatel'nykh-putei-komu-kakoy>  
[Sinopal'nikov A.I. Antibiotiki i vnebol'nicnyie infektsii nizhnih dykhatel'nykh putei. *Komu? Kakoi? Klin. mikrobiologiya i antimikrobnaiia khimioterapiia*. 2019; 1. <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotiki-i-vnebol'nicnyie-infektsii-nizhnih-dyhatel'nykh-putei-komu-kakoy> (in Russian).]
  25. Pennington K, Wilson J, Limper AH et al. Positive Pneumocystis jirovecii Sputum PCR Results with Negative Bronchoscopic PCR Results in Suspected Pneumocystis Pneumonia. *Canadian Respir J* 2018; 2018: 1–5.
  26. Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163 (7): 519–28.
  27. Phillips D. ACIP changes pneumococcal vaccine interval in low-risk elderly. *Medscape Medical News*. WebMD Inc. Sept 4, 2015. <http://www.medscape.com/viewarticle/850564>
  28. Kolfel M et al. ASPECT-NP: a randomized, double-blind, phase III trial comparing efficacy and safety of ceftolozane/ tazobactam versus meropenem in patients with ventilated nosocomial pneumonia (VNP). Presented at the 2019 European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID) (P1917). Amsterdam, Netherlands. 13–16 April 2019.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Гаврилова Анна Андреевна** – аспирант каф. фармакологии и клинической фармакологии НИУ БелГУ, врач-терапевт многопрофильной поликлиники «Гармония здоровья» ООО «МАКСБелмед». E-mail: g.anna@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-5165>

**Бонцевич Роман Александрович** – канд. мед. наук, доц. каф. фармакологии и клинической фармакологии НИУ БелГУ, врач-пульмонолог, терапевт клиники «Любимый доктор». E-mail: dr.bontsevich@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9328-3905>

**Черенкова Ольга Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. терапевтических дисциплин ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». E-mail: cherenkova.o.v@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5320-2720>

**Гончарова Наталья Юрьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». E-mail: sumerki@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4113-5206>

**Покровская Татьяна Григорьевна** – д-р мед. наук, проф. фармакологии и клинической фармакологии НИУ БелГУ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6802-5368>

**Anna A. Gavrilova** – graduate student, Belgorod State National Research University, MAKSBelmed. E-mail: g.anna@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-5165>

**Roman A. Bontsevich** – Cand. Sci. (Med.), Belgorod State National Research University. E-mail: dr.bontsevich@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9328-3905>

**Olga V. Cherenkova** – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: cherenkova.o.v@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5320-2720>

**Natalya Yu. Goncharova** – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: sumerki@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4113-5206>

**Tatyana G. Pokrovskaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Belgorod State National Research University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6802-5368>

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.04.2020

# CONSILIUM MEDICUM

OmniDoctor.ru



17

периодических изданий  
для врачей и фармацевтов

КАЧЕСТВЕННЫЙ КОНТЕНТ  
в свободном доступе  
для специалистов во всех  
областях клинической медицины

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ СОВРЕМЕННАЯ ОНКОЛОГИЯ

ДЕРМАТОЛОГИЯ



**АВТОРЫ - ЛУЧШИЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ И ЗАРУБЕЖНЫЕ СПЕЦИАЛИСТЫ:**  
2600+ ведущих экспертов в различных областях медицины  
151 академик и член-корреспондент РАН  
2234 доктора медицинских наук

По состоянию на март 2020 г.

БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

НЕВРОЛОГИЯ И РЕВМАТОЛОГИЯ

## УЧАСТКОВЫЙ ПЕДИАТР

СПРАВОЧНИК ПРОВИЗОРА

ГИНЕКОЛОГИЯ  
DENTAL TRIBUNE

## СИСТЕМНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ

**ТИПЫ ПУБЛИКАЦИЙ:**  
систематические обзоры и метаанализы  
оригинальные статьи и клинические случаи  
обзоры конгрессов, симпозиумов и конференций  
международные и национальные рекомендации  
схемы, алгоритмы, инфографика



## ЖЕНСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ



**УДОБНЫЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ:**  
печатные издания, электронная библиотека,  
видео- и аудиоконтент, вебинары, соцсети

# CONSILIUM MEDICUM

ПЕРВОСТОЛЬНИК

СПРАВОЧНИК ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ВРАЧА

УЧАСТКОВЫЙ ТЕРАПЕВТ

ПЕДИАТРИЯ

# ЧИТАЙТЕ В БЛИЖАЙШЕМ НОМЕРЕ

## СПРАВОЧНИК ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ВРАЧА №1, 2020

### ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ AMRmap – национальной системы мониторинга антибиотикорезистентности

А.Г. Виноградова, А.Ю. Кузьменков



В настоящее время проблема антибиотикорезистентности остается одной из ключевых для системы здравоохранения. Актуальность данной проблемы подчеркивается тем, что она затрагивает не только медицину, но и общество в целом. В первую очередь появление и широкое распространение резистентных микроорганизмов, например в стационарах, приводит к увеличению сроков госпитализации, экономическим потерям и повышению летальности. Кроме того, распространение резистентных штаммов наблюдается и во внебольничной среде, что, в свою очередь, приводит к снижению эффективности терапии инфекций, которые ранее были восприимчивы к лечению, и необходимости применения более дорогостоящих препаратов. Для контроля над динамикой чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам особое значение приобретает мониторинг как в отношении приоритетных возбудителей инфекционных заболеваний, так и для редких микроорганизмов. Именно мониторинг позволяет актуализировать схемы и подходы к антимикробной терапии и предотвратить возможные негативные последствия.

#### Системы мониторинга антибиотикорезистентности и их типы

Существуют специально разработанные системы, которые предоставляют доступ к данным по чувствительности микроорганизмов к различным антибактериальным препаратам. Они разделяются по географической распространенности данных, варианту отображения информации и открытости данных для заинтересованных специалистов и/или других пользователей.

#### Как разделяются системы мониторинга в зависимости от географической распространенности данных?

Системы могут включать ограниченный набор данных, например в рамках одного стационара, или включать показатели чувствительности нескольких регионов одного либо нескольких континентов. В первом случае системы мониторинга локальные, во втором – глобальные (международные или региональные). Если информация по антибиотикорезистентности преимущественно собрана в рамках одной страны, то такие системы мониторинга являются национальными.



# ЗДОРОВЬЕ СЕМЬИ ПРЕВЫШЕ ВСЕГО®



## ПОЛИОКСИДОНИЙ®

при инфекционно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов



Способствует:



Снижению числа бактериальных осложнений у детей с ОРВИ<sup>1,3</sup>



Уменьшению местной воспалительной реакции за счет нормализации продукции противовоспалительных цитокинов<sup>2</sup>



Активации фагоцитоза, усилению продукции интерферона, лизоцима и иммуноглобулинов<sup>3</sup>



Уменьшению гиперемии глотки и нормализации носового дыхания к 4 дню<sup>3</sup>

1. Вавилова В.П., и др. Возможности современной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Педиатрия, 3, 2015. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Полиоксидоний®. 3. Вавилова В.П. и соавт. Новые пути влияния на местные факторы защиты у детей с патологией лимфоглоточного кольца. Лечащий врач, июнь 2011, 6.

 **Петровакс**

8 (495) 730-75-45

[www.polyoxidonium.ru](http://www.polyoxidonium.ru)

Российская Федерация,  
142143, Московская область,  
г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1  
Тел./факс: +7 (495) 329-1817, +7 (495) 926-2107  
e-mail: [info@petrovax.ru](mailto:info@petrovax.ru)

Реклама. РУ: Р N002935/04 от 15.09.2009

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.