

CONSILIUM MEDICUM

Том 22, №11, 2020

VOL. 22, No. 11, 2020

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



ПУЛЬМОНОЛОГИЯ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ PULMONOLOGY OTORHINOLARYNGOLOGY

COVID-19:

- алгоритмы ведения пациентов в стационаре
- изменение уровня антител класса IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 у населения регионов Российской Федерации
- маркеры гематологического, биохимического и коагулологического анализов крови
- пациенты с легочной артериальной гипертензией в условиях пандемии
- антибактериальная терапия заболеваний ЛОР-органов

«Боткинские четверги»

Случай криптогенной организуемой пневмонии

Бронхиальная астма: взгляд на проблему глазами врача и пациента

Кашель: от основ к фармакотерапии

Сочетание туберкулеза и интерстициального заболевания легких

Тактика лечения острого риносинусита в период растущей антибиотикорезистентности

Инфекционно-воспалительные заболевания глотки: выбор эффективной терапии

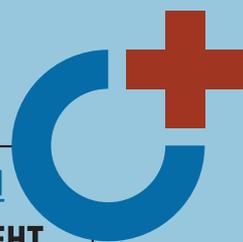
Дифференциальная диагностика острого тонзиллофарингита

На приеме больной сенсоневральной тугоухостью

Лечение пациентов с субъективным ушным шумом

CONSILIUM MEDICUM

OmniDoctor.ru



КАЧЕСТВЕННЫЙ КОНТЕНТ
в свободном доступе
для специалистов во всех
областях клинической медицины

17

периодических изданий
для врачей и фармацевтов

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

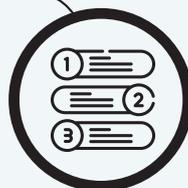
УЧАСТКОВЫЙ ПЕДИАТР

СПРАВОЧНИК ПРОВИЗОРА

ГИНЕКОЛОГИЯ
ПЕРВОСТОЛЬНИК

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

УЧАСТКОВЫЙ ТЕРАПЕВТ

СПРАВОЧНИК ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ВРАЧА
ПЕДИАТРИЯ

CONSILIUM MEDICUM



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, 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:

Раздел Оториноларингология

Свиштушкин Валерий Михайлович,

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

Раздел Пульмонология

Зайцев Андрей Алексеевич,

д.м.н., профессор, Главный военный
клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко,
Москва, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum, 2020, том 22, №11

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 оториноларингологии
им. Л.И. Свержевского, Российский нацио-
нальный 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

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

Сайт: omnidocor.ru

Отдел рекламы и маркетинга:

Юлия Агафонова

j.agafonova@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова

n.timakova@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Светлана Огнева

s.ogneva@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

Светлана Каргина

s.kargina@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 330)

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocor.ru

ОБЪЕДИНЁННАЯ РЕДАКЦИЯ

Адрес: 127055, Россия, Москва,

ул. Новослободская, 31с4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: orscience.ru

E-mail: or@hmpmp.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Исполнительный директор:

Звелина Батова

Научные редакторы:

Маргарита Капелович, Елена Наумова

Литературные редакторы-корректоры:

Марина Витвицкая, Евгения Аратова,
Ольга Мелентьева

Дизайн и верстка: Сергей Сиротин

Типография:

ООО «Тверской Печатный Двор»

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



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.

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:

Section Otorhinolaryngology

Valeriy M. Svistushkin,

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

Section Pulmonology

Andrei A. Zaitsev,

M.D., Ph.D., Professor, Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum, 2020, Volume 22, No. 11

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

Aleksandr 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

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

Website: omnidocor.ru

Department of Advertising and Marketing:

Yuliya Agafonova

j.agafonova@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Natalia Timakova

n.timakova@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 328)

Svetlana Ogneva

s.ogneva@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 329)

Svetlana Kargina

s.kargina@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 330)

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

OB'YEDINENNAYA REDAKTSIYA

Address: 31b4 Novoslobodskaya st.,
Moscow, Russia

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

Website: orscience.ru

E-mail: or@hpmp.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Chief Executive:

Evelina Batova

Science editors:

Margarita Kapelovich, Elena Naumova

Literary editors-proofreaders:

Marina Vitvitskaya, Evgeniia Aratova,
Olga Melenteva

Design and layout:

 Sergey Sirotnin

Printing House:

Tverskoi Pechatnyi Dvor

82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia



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)

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)

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

Андреев Д.Н., к.м.н. (Москва)
 Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Ливзан М.А., профессор, д.м.н. (Омск)
 Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Мишушкин 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)

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор, д.м.н.
 (Витебск, Республика Беларусь)
 Гаджигороева А.Г., д.м.н. (Москва)
 Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)
 Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Олисова О.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Халдин А.А., 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)
 Литхтерман 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)

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)
 Зайцев А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 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)
 Забилов 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. Iliina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Rahim M. Khaitov, 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)

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 N. Andreev, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, 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)

DERMATOLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Aida G. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksei A. Khaldin, 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)

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)
 Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, 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. Zabiroy, 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

ВОПРОСЫ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ (ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР – В.М. СВИСТУШКИН)

Антибактериальная терапия заболеваний ЛОР-органов во время пандемии COVID-19 В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, П.С. Артамонова	ОБЗОР 10
Дифференциальная диагностика острого тонзиллофарингита А.Л. Гусева, Ю.В. Левина, М.Л. Дербенева	ОБЗОР 16
Выбор эффективной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях глотки С.В. Морозова, Е.С. Щенникова	ОБЗОР 21
О тактике лечения острого риносинусита у взрослых пациентов, включая беременных женщин, в период растущей антибиотикорезистентности А.Ю. Овчинников, Н.А. Мирошниченко, Ю.О. Николаева	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 25
Возможности терапии больных сенсоневральной тугоухостью на современном этапе В.М. Свистушкин, А.Б. Ордян, Г.Н. Никифорова, С.В. Морозова, В.Ф. Гергиев	ОБЗОР 31
Возможности акупунктуры в лечении пациентов с субъективным ушным шумом С.В. Морозова, Т.Х. Шадыев, Э.В. Синьков, Е.В. Малова, Л.М. Шибина	ОБЗОР 34
Симптоматическая терапия острых респираторных вирусных инфекций с поражением верхних дыхательных путей В.М. Свистушкин, С.В. Морозова, П.С. Артамонова	ОБЗОР 37

ВОПРОСЫ ПУЛЬМОНОЛОГИИ (ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР – А.А. ЗАЙЦЕВ)

Пациенты с легочной артериальной гипертензией в условиях пандемии COVID-19 Интервью с С.Н. Авдеевым	ИНТЕРВЬЮ 44
Изменение уровня антител класса IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 (COVID-19) у населения регионов Российской Федерации и в динамике у реконвалесцентов С.В. Сметанина, А.Н. Исаев, Ю.О. Исаева, Е.А. Нурмухаметова, Н.П. Блохина, Н.А. Николаев, А.В. Ершов	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 47
Изменения маркеров гематологического, биохимического и коагулологического анализов крови при новой коронавирусной инфекции COVID-19 Р.Ю. Абдуллаев, О.Г. Комиссарова	ОБЗОР 51
Фавипиравир как потенциальное средство противодействия при COVID-19 М.В. Леонова	ОБЗОР 56
«Боткинские четверги». Случай криптогенной организующейся пневмонии Ю.Г. Белоцерковская, И.Е. Тюрин, С.Н. Швайко	ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ 61
Бронхиальная астма: взгляд на проблему глазами врача и пациента	МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИЙ 66
Кашель: от основ к фармакотерапии А.А. Зайцев, С.В. Оковитый	ОБЗОР 72
Особенности клинических проявлений и диагностики сочетания туберкулеза органов дыхания с оппортунистическими инфекциями легких у взрослых больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом А.В. Мишина, В.Ю. Мишин, А.Э. Эргешов, А.Л. Собкин, В.В. Романов, А.С. Кононец	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 78
Сочетание туберкулеза легких и интерстициального заболевания легких у одного пациента Г.М. Куikliна, Н.Н. Макарьянц, Е.И. Шмелев	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 87
Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации А.А. Зайцев, С.А. Чернов, В.В. Стец, М.Б. Паценко, О.И. Кудряшов, В.А. Чернецов, Е.В. Крюков	МЕТОДИЧЕСКИЕ И НОРМАТИВНЫЕ МАТЕРИАЛЫ 91

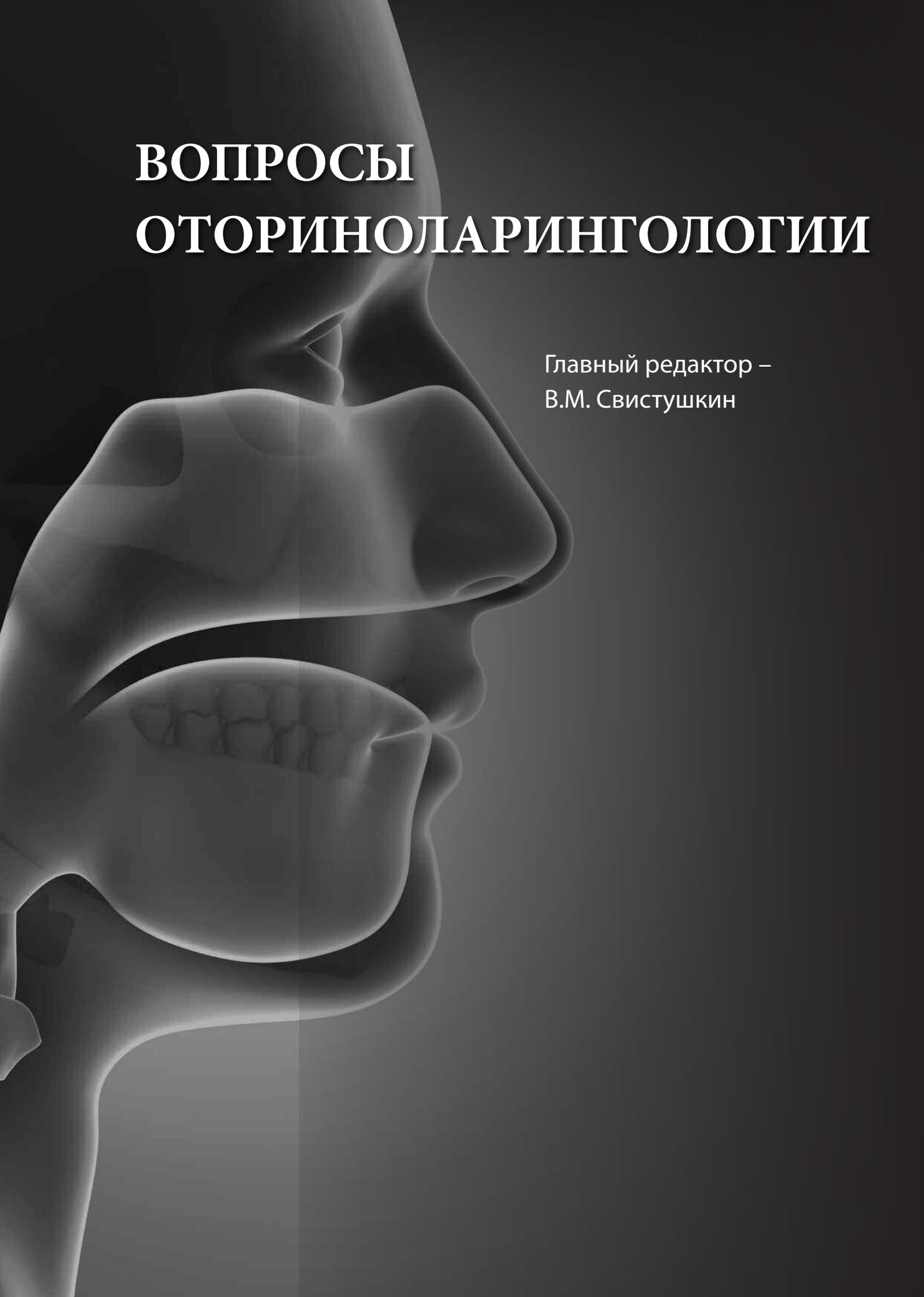
Contents

OTORHINOLARYNGOLOGY PROBLEMS (MAIN EDITOR – VALERIY M. SVISTUSHKIN)

	REVIEW
Antibacterial therapy for ENT diseases during the COVID-19 pandemic Valeriy M. Svistushkin, Galina N. Nikiforova, Polina S. Artamonova	10
	REVIEW
Differential diagnosis of acute tonsillopharyngitis Aleksandra L. Guseva, Iuliia V. Levina, Mariia L. Derbeneva	16
	REVIEW
The choice of effective treatment for infectious and inflammatory diseases of the pharynx Svetlana V. Morozova, Ekaterina S. Shchennikova	21
	ORIGINAL ARTICLE
About treatment tactics for acute rhinosinusitis in adult patients, including pregnant women, during the period of accelerating antibiotic resistance Andrei Iu. Ovchinnikov, Nina A. Miroshnichenko, Yuliia O. Nikolaeva	25
	REVIEW
Possibilities of therapy for patients with sensorineural hearing loss at the present stage Valeriy M. Svistushkin, Ani B. Ordyan, Galina N. Nikiforova, Svetlana V. Morozova, Vladimir F. Gergiev	31
	REVIEW
Opportunities for acupuncture in treatment tinnitus Svetlana V. Morozova, Timur H. Shadyev, Eduard V. Sinkov, Ekaterina V. Malova, Ludmila M. Shibina	34
	REVIEW
Symptomatic therapy of acute respiratory viral infections with damage to the upper respiratory tract Valeriy M. Svistushkin, Svetlana V. Morozova, Polina S. Artamonova	37

PULMONOLOGY PROBLEMS (MAIN EDITOR – ANDREI A. ZAITSEV)

	INTERVIEW
Patients with pulmonary arterial hypertension in a pandemic COVID-19 Interview with S.N. Avdeev	44
	ORIGINAL ARTICLE
Change in anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies (COVID-19) among the population of the Russian Federation regions and in convalescents in dynamics Svetlana V. Smetanina, Andrej N. Isaev, Yuliya O. Isaeva, Elena A. Nurmukhametova, Natalya P. Blokhina, Nikolaj A. Nikolaev, Anton V. Ershov	47
	REVIEW
Changes in markers of hematological, biochemical and coagulological blood tests with coronavirus COVID-19 infections Rizvan Yu. Abdullaev, Oksana G. Komissarova	51
	REVIEW
Favipiravir as a potential countermeasure for COVID-19 Marina V. Leonova	56
	BEST PRACTICE
Case of cryptogenic organizing pneumonia Yuliya G. Belotserkovskaya, Igor E. Tiurin, Svetlana N. Shvaiko	61
	CONFERENCE PROCEEDINGS
Bronchial asthma: a look at the problem from the point of view of a doctor and a patient	66
	REVIEW
Cough: from basics to pharmacotherapy Andrei A. Zaitsev, Sergei V. Okovityi	72
	ORIGINAL ARTICLE
Features of clinical manifestations and diagnostics of pulmonary tuberculosis and opportunistic lung infections combination in adult patients with advanced HIV infection and immunodeficiency Anastasiia V. Mishina, Vladimir Yu. Mishin, Atadzhan E. Ergeshov, Aleksandr L. Sobkin, Vladimir V. Romanov, Aleksandr S. Kononets	78
	CLINICAL CASE
Combination of pulmonary tuberculosis and interstitial lung disease in the same patient Galina M. Kuklina, Evgenii I. Shmelev, Natalia N. Makar'iants	87
	STANDARDS OF SPECIALIZED MEDICAL CARE
Algorithms for the management of patients with a new coronavirus COVID-19 infection in a hospital. Guidelines Andrei A. Zaitsev, Sergei A. Chernov, Valerii V. Stets, Mikhail B. Patsenko, Oleg I. Kudriashov, Vladimir A. Chernetsov, Evgenii V. Kriukov	91



ВОПРОСЫ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

Главный редактор –
В.М. Свистушкин

Антибактериальная терапия заболеваний ЛОР-органов во время пандемии COVID-19

В.М. Свистушкин✉, Г.Н. Никифорова, П.С. Артамонова

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

✉svvm3@yandex.ru

Аннотация

В структуре патологии респираторного тракта, в том числе и ЛОР-органов, лидирующую позицию занимают заболевания инфекционно-воспалительной природы. Острые респираторные поражения верхних и нижних отделов дыхательных путей составляют 80–97% от всех инфекционных заболеваний и в 20–30% случаев являются причиной обращения пациентов разного возраста в медицинские учреждения. Первично причиной развития воспалительных заболеваний ЛОР-органов чаще всего являются вирусные агенты, однако на фоне любой вирусной инфекции могут активироваться бактериальные патогены, что в ряде случаев требует назначения соответствующей системной этиотропной терапии. Нерациональный подход к выбору антибактериального препарата для лечения пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями респираторного тракта приводит к росту и распространению антибиотикорезистентности, которая на сегодняшний день является глобальной проблемой здравоохранения во всем мире. Появление и значительная экспансия в человеческой популяции новой коронавирусной инфекции COVID-19, принципы лечения которой до настоящего времени четко не определены, влекут за собой частое неоправданное назначение антибиотиков, особенно при легком течении заболевания, что также вносит определенный вклад в прогрессирование устойчивости микроорганизмов к лекарственным препаратам. Лечение больных с респираторными инфекционно-воспалительными заболеваниями, в том числе этиотропное, особенно в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, должно соответствовать клиническим рекомендациям, разработанным национальными профессиональными ассоциациями. Имея представление о наиболее вероятных бактериальных возбудителях инфекционных заболеваний дыхательной системы, таких как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и других, а также учитывая их основные факторы защиты, профессиональные медицинские сообщества, в том числе и национальная ассоциация оториноларингологов, в качестве препарата выбора для лечения пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями респираторного тракта рекомендуют амоксициллин. В случае наличия у больных факторов риска инфицирования антибиотикорезистентными микроорганизмами лечение начинают с амоксициллина/клавуланата.

Ключевые слова: инфекции респираторного тракта, верхние отделы дыхательных путей, антибиотикорезистентность, новый коронавирус, пандемия, амоксициллин, факторы риска антибиотикорезистентности, амоксициллин/клавуланат.

Для цитирования: Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Артамонова П.С. Антибактериальная терапия заболеваний ЛОР-органов во время пандемии COVID-19. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 10–15. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200359

Review

Antibacterial therapy for ENT diseases during the COVID-19 pandemic

Valeriy M. Svistushkin✉, Galina N. Nikiforova, Polina S. Artamonova

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

✉svvm3@yandex.ru

Abstract

In the structure of the pathology of the respiratory tract, including the ENT organs, the leading position is occupied by infectious and inflammatory diseases. Acute respiratory infections of the upper and lower respiratory tract account for 80–97% of all infectious diseases and in 20–30% of cases are the reason for patients of different ages to visit medical institutions. The primary cause of the development of inflammatory diseases of the ENT organs is most often viral agents, however, against the background of any viral infection, bacterial pathogens can be activated, which in some cases requires the appointment of appropriate systemic etiotropic therapy. An irrational approach to the choice of an antibacterial drug for the treatment of patients with infectious and inflammatory diseases of the respiratory tract leads to the growth and spread of antibiotic resistance, which today is a global health problem around the world. The emergence and significant expansion of a new coronavirus infection COVID-19 in the human population, the principles of treatment for which have not yet been clearly defined, entails frequent unjustified prescription of antibiotics, especially in mild cases of the disease, which also makes a certain contribution to the progression of resistance of microorganisms to drugs. Treatment of patients with respiratory infectious and inflammatory diseases, including etiotropic treatment, especially in the context of a pandemic of a new coronavirus infection, should comply with the clinical guidelines developed by the relevant national professional associations. Having an idea of the most probable bacterial pathogens of infectious diseases of the respiratory system, such as *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and others, as well as considering their main protective factors, the professional medical community, including the National Association of Otorhinolaryngologists, recommend amoxicillin as the drug of choice for the treatment of patients with inflammatory and infectious diseases of the respiratory tract. If patients have risk factors for infection with antibiotic-resistant microorganisms, treatment is started with amoxicillin/clavulanate.

Key words: respiratory tract infections, upper respiratory tract, antibiotic resistance, new coronavirus, pandemic, amoxicillin, risk factors for antibiotic resistance, amoxicillin/clavulanate.

For citation: Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Artamonova P.S. Antibacterial therapy for ENT diseases during the COVID-19 pandemic. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 10–15. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200359

Инфекции респираторного тракта являются актуальной проблемой современного здравоохранения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, патология органов дыхания занимает первое место в структуре общей заболеваемости и является одной из десяти основных причин смерти пациентов во всем мире, при этом примерно 44% от всех респираторных нозологий представлено инфекционными заболеваниями верхних отделов дыхательных путей (ДП) и уха. К воспалительным заболеваниям верхних отделов ДП относятся патологические изменения слизистой оболочки респираторного тракта от полости носа до трахеобронхиального дерева, исключая альвеолы и

бронхиолы. Интерес к данной проблеме обусловлен также тем, что болезни дыхательной системы широко распространены во всех возрастных группах, так удельный вес респираторной патологии среди взрослых составляет 27,6%, среди подростков и детей соответственно 39,9 и 61% от общей заболеваемости [1–4]. В России ежегодно регистрируется около 50 млн случаев различных инфекционных процессов, из которых на острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) приходится до 90%, включая 44,6% заболеваний верхних отделов ДП, из которых 32,2% представлено риносинуситами, а 12,4% – поражением глотки и гортани [5].

В подавляющем большинстве причинной инфекционных процессов в верхних отделах ДП являются различные респираторные вирусы, в настоящее время их известно более 200 видов. Большинство эпизодов ОРВИ протекает легко и заканчивается выздоровлением, однако снижение общего и местного иммунитета на фоне неблагоприятных внешних и внутренних факторов, изменение реактивности организма и его сенсibilизация при вирусной инвазии приводят к активации механизмов, благоприятствующих развитию бактериальной инфекции. Активация сапрофитных или присоединение патогенных бактериальных агентов приводит к усугублению клинической симптоматики, более тяжелому течению заболевания, рецидивирующему или хроническому характеру воспалительных изменений [6–8]. Бактериальные осложнения могут развиваться на фоне любой вирусной инфекции. Вспышка и активное распространение заболевания, вызванного новым коронавирусом – COVID-19, не являются исключением, риск развития бактериальных поражений верхних и нижних ДП при данной пандемии достаточно высок.

Коронавирусы представляют собой семейство РНК-содержащих вирусов, могут поражать как животных, так и человека. Наиболее изученными из коронавирусов на данный момент являются 4 агента – HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 и HCoV-NKUI, которые могут обуславливать поражение респираторного тракта легкой и средней степени тяжести и каждый год присутствуют в структуре ОРВИ. Тем не менее семейство коронавирусов способно вызывать не только легкие и среднетяжелые формы респираторных инфекций, но и тяжелые заболевания, такие как тяжелый острый респираторный синдром – атипичная пневмония (SARS), ближневосточный респираторный синдром (MERS) и новую коронавирусную инфекцию – COVID-19. Возбудителями тяжелого острого респираторного синдрома и ближневосточного респираторного синдрома являются соответственно коронавирусы SARS-CoV и MERS-CoV. Последний эпизод естественного заражения SARS зарегистрирован в июне 2003 г., единичные случаи MERS встречаются в человеческой популяции до настоящего времени. Этиотропный фактор новой коронавирусной инфекции COVID-19 – одноцепочечный РНК-содержащий вирус семейства *Coronaviridae* рода *Betacoronavirus* SARS-CoV-2. Входными воротами для этого патогена является эпителий верхних отделов ДП, желудка и кишечника, чем и обусловлена высокая частота клинических проявлений со стороны ЛОР-органов (ринорея, назальная обструкция, непродуктивный кашель, дискомфорт и першение в горле, потеря обоняния). Высока вероятность тропности нового коронавируса к мерцательному эпителию на всем протяжении респираторного тракта [9, 10].

Обращает на себя внимание, что в связи с ограниченными знаниями эпидемиологии, клинических особенностей, профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции, на фоне ее развития даже при легком течении повсеместно увеличилось число случаев нерационального назначения врачами амбулаторного звена системных антибактериальных препаратов, что способствует росту антибиотикорезистентности и в дальнейшем может повлечь за собой усугубление ряда медицинских и экономических проблем [9, 10]. Необходимо учитывать, что назначение системных антибиотиков (АБ) при вирусной природе заболевания не является обоснованным. Согласно рекомендациям Минздрава России, при любой респираторной вирусной инфекции, в том числе COVID-19, назначение антибактериальной терапии необходимо только в том случае, если имеются убедительные признаки наличия или присоединения бактериальной инфекции (в том числе повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл, лейкоцитоз более $10 \times 10^9/\text{л}$, появление гнойной мокроты, гнойного отделяемого из носа) [9, 10].

Распространение микробной устойчивости к большинству этиотропных препаратов до настоящего времени остается трудноразрешимой медицинской и социальной проблемой во всем мире. Результаты международных исследований показывают, что резистентность возбудителей к лекарственным препаратам обуславливает до 700 тыс. смертельных случаев от инфекционных заболеваний в год, при этом к 2050 г. эта цифра может достигнуть 10 млн. Рост устойчивости к антимикробным препаратам отмечается как среди внебольничных, так и госпитальных инфекций [11]. Развитие антибиотикорезистентности значительно снижает эффективность и повышает стоимость лечения больных с любой инфекционной патологией, увеличивает продолжительность и тяжесть течения заболеваний, способствует хронизации патологического процесса и повышает риск летальных исходов. Именно с ростом микробной устойчивости многие исследователи связывают увеличение числа внутричерепных осложнений при оториноларингологической патологии. Например, в нашей стране количество оториносинусогенных внутричерепных осложнений в ЛОР-стационарах с 2009 по 2014 г. выросло на 17% [5, 12, 13].

Существует ряд факторов, обуславливающих нарастание темпа развития микробной устойчивости, основными из них являются избыточное и недостаточно контролируемое использование антибактериальных препаратов в сельском хозяйстве и промышленности, нерациональное назначение АБ в медицинской практике, а также использование пациентами антимикробных препаратов в рамках самолечения. Необходимо полностью исключить безрецептурный отпуск данных лекарственных средств [13–15]. Важную роль в развитии и росте антибиотикорезистентности на сегодняшний день играет неадекватная антимикробная терапия, включающая:

- использование АБ при заболеваниях вирусной этиологии, в том числе с целью профилактики бактериальных осложнений;
- назначение АБ без учета лекарственного анамнеза, в том числе перекрестной аллергии на препараты того же класса;
- назначение АБ, не соответствующих клиническим рекомендациям, разработанным профессиональными сообществами и утвержденным Минздравом России, при бактериальной инфекции;
- назначение АБ в неадекватной дозе, с неадекватными кратностью и длительностью приема;
- назначение АБ низкого качества, без учета возраста пациента и региональной ситуации с антибиотикорезистентностью наиболее актуальных возбудителей;
- назначение АБ без учета наличия у пациента индивидуальных факторов риска инфицирования устойчивыми возбудителями;
- назначение АБ на основании результатов неадекватных методов диагностики;
- назначение АБ в отсутствие своевременной (в интервале 48–72 ч после начала лечения) оценки эффективности антибиотикотерапии [13].

Необходимость назначения рационального и адекватного этиотропного лечения пациентов с инфекционными поражениями респираторного тракта не вызывает сомнений. В реальной клинической практике антимикробная терапия на первичном этапе назначается эмпирически и направлена на полную эрадикацию наиболее вероятных возбудителей [16, 17]. По данным литературы, основными бактериальными возбудителями воспалительных заболеваний верхних отделов ДП как в Российской Федерации, так и практически во всем мире на сегодняшний день являются *Streptococcus pneumoniae* (40–60%) и *Haemophilus influenzae* (25–40%), а также их сочетание. От 2 до 10% случаев приходится на инфекции, вызванные *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* является причиной около 4–5% заболеваний, до 5% –

Streptococcus pyogenes. Определенную нишу (7–25% случаев) среди бактериальных агентов, являющихся причиной поражений верхних отделов ДП, занимают атипичные микроорганизмы (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*). До 20% клинических случаев воспаления верхних отделов ДП обусловлены бактериально-вирусными ассоциациями [18–20]. Сведений об изменении спектра бактериальных патогенов при развитии осложнений на фоне новой коронавирусной инфекции нет, в литературе имеются указания о возможном увеличении частоты инфицирования золотистым стафилококком, однако данная информация не повлияла на принципы антимикробной терапии в амбулаторных условиях [9]. Несомненно, антибактериальная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта и уха должна соответствовать клиническим рекомендациям, разработанным национальными профессиональными сообществами, в том числе национальной ассоциацией оториноларингологов, и утвержденным Минздравом России. В соответствии с этими рекомендациями основными принципами эмпирической антибактериальной терапии бактериальных респираторных инфекций являются использование амоксициллина в качестве стартового препарата у пациентов с нетяжелым течением инфекции без факторов риска инфекции, вызванной антибиотикорезистентными возбудителями; использование амоксициллина/клавуланата в качестве стартовой терапии у пациентов с факторами риска инфекции, вызванной антибиотикорезистентными возбудителями; использование макролидов, цефалоспоринов III поколения и респираторных фторхинолонов (у взрослых) в качестве альтернативных препаратов при наличии у пациента индивидуальной непереносимости, аллергических реакций немедленного типа на β -лактамы в анамнезе, атипичной этиологии заболевания [21–23]. Соблюдение данных рекомендаций особенно актуально в период пандемии новой коронавирусной инфекции.

S. pneumoniae – грамположительная бактерия из группы α -гемолитических стрептококков. Патоген имеет около 90 различных серотипов, колонизируя полость носа и носоглотку с момента рождения, серотипы, последовательно сменяя друг друга, в любой момент могут привести к развитию патологического процесса [24]. Резистентность пневмококков обеспечивается модификацией пенициллинсвязывающих белков, результаты российского исследования антимикробной резистентности ПеГАС-III и ПеГАС-IV показали, что пневмококк сохраняет высокую чувствительность к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату [25, 26]. Второй по значимости респираторный этиотропный агент – *H. influenzae* – грамотрицательная факультативно-анаэробная бактерия семейства *Pasteurellaceae*. Лекарственная резистентность гемофильной палочки обусловлена ее способностью продуцировать β -лактамазы. Однако в нашей стране, по данным ряда исследований, уровень устойчивости этого микроорганизма к препаратам пенициллинового ряда остается невысоким (2,8% нечувствительных к аминопенициллинам штаммов), а к ингибиторозащищенным аминопенициллинам устойчивости практически выявлено не было. Результаты зарубежных исследований показали, что степень эрадикации гемофильной палочки при использовании амоксициллина и амоксициллина/клавуланата составила соответственно 76 и 94% [27–29]. *M. catarrhalis* – грамотрицательный аэробный диплококк, частота продукции данной бактерией β -лактамаз достаточно высока, что предопределяет низкую эффективность использования в ее отношении незащищенных пенициллинов, однако к амоксициллину/клавуланату сохраняется 100% чувствительность практически всех штаммов указанного возбудителя [30].

Отсутствие клинического эффекта при применении β -лактамов АБ в течение 72 ч может свидетельствовать о присутствии в очаге воспаления атипичных возбудителей.

В качестве этиотропной терапии при инфицировании атипичными микроорганизмами рекомендованы макролиды [31–34].

Согласно клиническим рекомендациям разных профессиональных сообществ, утвержденных Минздравом России, АБ выбора при бактериальных инфекциях респираторного тракта, в том числе верхних отделов ДП, является полусинтетический препарат пенициллинового ряда амоксициллин. Амоксициллин обладает бактерицидным действием на многие грамположительные и грамотрицательные бактерии, в том числе на наиболее вероятные возбудители респираторных инфекций [35, 36]. При наличии у пациента факторов риска инфицирования антибиотикорезистентными возбудителями стартовая терапия предполагает назначение аминозащищенного амоксициллина – амоксициллина с клавулановой кислотой. Одним из таких лекарственных средств является Амоксиклав® – амоксициллин/клавуланат производства международной фармацевтической компании «Сандоз» (Sandoz) [21–23, 37]. Основными факторами риска являются прием АБ в течение последних 3 мес, посещение и пребывание в организованных коллективах, лечение в дневных стационарах поликлиник, контакт с детьми, посещающими дошкольные учреждения, иммунодепрессивные заболевания/состояния, множественная коморбидность, хронические заболевания органов дыхания (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких у взрослых), сахарный диабет, алкоголизм (у взрослых), лечение гемодиализом и недавние путешествия [13, 38].

Преимуществом амоксициллина/клавуланата (Амоксиклава) перед амоксициллином в лечении пациентов с инфекционно-воспалительной патологией респираторного тракта является его высокая активность против бактерий, продуцирующих β -лактамазы. Таким фактором защиты обладает ряд возбудителей инфекций верхних отделов ДП. Необходимо также учитывать, что способностью продуцировать β -лактамазы и разрушать структуру АБ обладают не только основные патогены, но и присутствующие в ДП неспособные самостоятельно вызывать инфекционные заболевания микроорганизмы – копатогены. Их активная способность инактивировать незащищенные пенициллины (амоксициллин) обуславливает снижение активности последнего в очаге воспаления [35, 39]. Амоксиклав® обладает наиболее сбалансированным спектром действия при респираторной патологии в сравнении с другими АБ пенициллинового ряда, макролидами и цефалоспоридами, разрешен к применению не только у взрослых, но и у детей любого возраста, является «золотым стандартом» при лечении внебольничных респираторных инфекций [40–43].

Результаты многочисленных мировых исследований резистентности микроорганизмов показывают практически 100% эффективность Амоксиклава против основных возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта и уха [14, 44, 45]. Амоксиклав® выпускается в различных дозировках и формах: порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, таблетки в пленочной оболочке, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, что обеспечивает удобство в его использовании и дозировании у пациентов всех возрастных групп. В линейке данного лекарственного средства имеется и диспергируемая форма – Амоксиклав® Квиктаб. Биодоступность диспергируемых таблеток значительно превосходит обычные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и достигает 95,6%. Максимальная концентрация препарата Амоксиклав® Квиктаб в крови достигается в течение 1 ч [35].

Эффективность применения препарата Амоксиклав® в лечении больных с инфекционно-воспалительной ЛОР-патологией может быть продемонстрирована на примере клинического случая.

Клинический случай. Пациентка Р., 30 лет, обратилась в поликлинику с жалобами на заложенность носа, ощущение

стекания слизи по задней стенке глотки, отделяемое из полости носа слизисто-гнойного характера, головную боль, повышение температуры тела до 38°C, общее недомогание. Со слов больной, заболела около 5 дней назад, самостоятельно в течение 5 дней использовала сосудосуживающие капли в нос, принимала ципрофлоксацин по 250 мг 2 раза в день, однако указанные жалобы несколько нарастают. Из анамнеза известно, что около 2 нед назад пациентка перенесла ОРВИ легкого течения, к врачу не обращалась, лечилась народными средствами, после чего сохранялась быстрая утомляемость. Объективно – общее состояние пациентки удовлетворительное, пульс 80 уд/мин, другие гемодинамические показатели в норме. Температура тела 37,3°C. При передней риноскопии – слизистая оболочка полости носа выражено гиперемирована, отечна. Перегородка носа значимо не искривлена. Носовые ходы сужены, в средних носовых ходах с обеих сторон – густое слизисто-гнойное отделяемое в умеренном количестве. Со стороны других ЛОР-органов – без патологических изменений. По данным компьютерной томографии околоносовых пазух отмечаются затемнение клеточек решетчатого лабиринта с обеих сторон, уровни жидкости в обеих верхнечелюстных пазухах. В общем анализе крови: лейкоциты – $12,3 \times 10^9/\text{л}$, сегментоядерные нейтрофилы – 68%, палочкоядерные – 4%, СОЭ – 22 мм/ч. Диагноз – острый двусторонний гнойный полисинусит. Лечение – Амоксиклав® по 1000 мг 2 раза в сутки 7 дней; мометазона фураат по 2 дозы в каждую половину полости носа 2 раза в день, топический деконгестант 2–3 раза в день 5–7 дней. На 3-и сутки на фоне проводимого лечения пациентка отметила выраженное улучшение общего состояния, нормализацию температуры тела, отсутствие головной боли, отделяемое из полости носа приобрело слизистый характер. При осмотре пациентки на 5-е сутки: общее состояние удовлетворительное, температура тела и гемодинамические показатели в норме. При передней риноскопии: слизистая оболочка полости носа обычной окраски, незначительно отечна, в средних носовых ходах с обеих сторон – незначительное количество слизистого отделяемого. На 7-е сутки пациентка жалоб не предъявляет, самочувствие хорошее, при осмотре острых воспалительных изменений в ЛОР-органах не выявлено.

Заключение

Рациональный подход к выбору антибактериального препарата способствует увеличению эффективности лечения пациента, обеспечивает быструю редукцию клинических проявлений и снижает риск распространения резистентных штаммов микроорганизмов в человеческой популяции. Соблюдение положений клинических рекомендаций при лечении больных с острой респираторной патологией особенно значимо в период сложной эпидемиологической обстановки – пандемии новой коронавирусной инфекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Зубков М.Н. Алгоритм терапии острых и хронических инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Научные консультации. 2010; 2: 57–62. http://health-ua.com/journal/PDF_OINS/2010/2/Collect_OINS_2_2010.pdf#page=55 [Zubkov M.N. Algorithm of therapy of acute and chronic infections of the upper and lower respiratory tract. Scientific consultations. 2010; 2: 57–62. http://health-ua.com/journal/PDF_OINS/2010/2/Collect_OINS_2_2010.pdf#page=55 (in Russian).]
- Информационный бюллетень ВОЗ №310 (июль 2015 г.). ВОЗ. Банк данных Глобальной обсерватории здравоохранения. <http://www.who.int/gho/database/ru/> [Newsletter of the WHO No. 310 (July 2015). WHO. The Data Bank of the Global Healthcare Observatory. <http://www.who.int/gho/database/ru/> (in Russian).]
- Актуальные проблемы терапии ЛОР-заболеваний. Результаты X Научно-практической конференции. Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. 2012; 2. https://umedp.ru/articles/aktualnye_problemy_terapii_lorzabolevaniy.html [Aktualnye problemy terapii LOR-zabolevaniy. Rezul'taty X Nauchno-prakticheskoi konferencii. Efektivnaya farmakoterapiya. Pul'monologiya i otorinolaringologiya. 2012, 2. https://umedp.ru/articles/aktualnye_problemy_terapii_lorzabolevaniy.html (in Russian).]
- Коноплева Е.В. Клиническая фармакология. В 2 ч. Ч. 2. Учебник и практикум для вузов. М.: Юрайт, 2017. <https://urait.ru/book/kljnicheskaya-farmakologiya-v-2-ch-chast-2-434349> [Konopleva E.V. Clinical pharmacology. In 2 hours. Part 2. Textbook and workshop for universities. Moscow: Yurait, 2017. <https://urait.ru/book/kljnicheskaya-farmakologiya-v-2-ch-chast-2-434349> (in Russian).]
- Кривопапов А.А., Янов Ю.К., Астащенко С.В. и др. Демографические и клинико-эпидемиологические особенности отогенных внутричерепных осложнений на современном этапе. Рос. оториноларингология. 2016; 80 (1): 48–61. http://www.entru.org/files/j_rus_LOR_1_2016.pdf#page=48 [Krivopapov A.A., Yanov Y.K., Astashenko S.V. et al. Demographical and epidemiological peculiarities of intracranial complications at the present stage. Ros. otorinolaryngologia. 2016; 80 (1): 48–61. http://www.entru.org/files/j_rus_LOR_1_2016.pdf#page=48 (in Russian).]
- Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS et al. MSc Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis. Otolaryngology – Head Neck Surg 2015; 152 (2): S1–S39. DOI: 10.1177/0194599815572097
- Wilson JF. Acute sinusitis. Ann Int Med 2010; 153 (5): C. ITC3-1. DOI: 10.7326/0003-4819-153-5-201009070-01003
- Openshaw PJM, Tregoning JS. Immune responses and disease enhancement during respiratory syncytial virus infection. Clin Microbiol Rev 2005; 18 (3): 541–55. DOI: 10.1128/CMR.18.3.541-555.2005
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7 (03.06.2020). Минздрав России. https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf [Vremennye metodicheskie rekomendacii "Profiliaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)". Versiya 7 (03.06.2020). Minzdrav Rossii. https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf (in Russian).]
- Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (Методические рекомендации). М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2020. <https://www.gvkg.ru/files/recom-covid19.pdf> [Algoritmy vedeniya pacientov s novoj koronavirusnoj infekciej COVID-19 v stacionare (Metodicheskie rekomendacii). Moscow: GVKG im. N.N. Burdenko, 2020. <https://www.gvkg.ru/files/recom-covid19.pdf> (in Russian).]
- Козлов Р.С. Устойчивость к антибиотикам как одна из основных проблем современного здравоохранения. Вестн. Росздрава. 2017; 4: 28–33. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30094494> [Kozlov R.S. Ustojchivost' k antibiotikam kak odna iz osnovnyh problem sovremenogo zdorovoohraneniya. Vestn. Roszdravnadzora. 2017; 4: 28–33. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30094494> (in Russian).]
- O'Neill J. Infection prevention, control and surveillance: limiting the development and spread of drug resistance. The review on antimicrobial resistance. 2016. https://amr-review.org/sites/default/files/Health%20infrastructure%20and%20surveillance%20final%20version_LR_NO%20CROPS.pdf
- Козлов Р.С., Зыряннов С.К., Синопальников А.И. и др. Резолюция совета экспертов. Эмпирическая антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей с учетом факторов риска резистентной флоры. Справочник поликлинического врача. 2018; 1: 28–32. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32706819> [Kozlov R.S., Zyryanov S.K., Sinopal'nikov A.I. et al. Expert Council Resolution. Empiric antibiotic therapy for respiratory tract infections, taking into account the risk factors of resistant flora. Handbook for Practitioners Doctors. 2018; 1: 28–32. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32706819> (in Russian).]
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПегАС). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010; 4: 3–13. <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-rezistentnosti-streptococcus-pneumoniae-k-antibiotikam-v-rossii-za-period-1999-2009-gg-rezultaty-mnogotsentrovogo> [Kozlov R.S., Sivaya O.V., Krechikova O.I. et al. Dinamika rezistentnosti Streptococcus pneumoniae k antibiotikam za period 1999–2009 gg. (Rezultaty mnogocentrovogo prospektivnogo issledovaniya PegAS). Klin. mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. 2010; 4: 3–13. <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-rezistentnosti-streptococcus-pneumoniae-k-antibiotikam-v-rossii-za-period-1999-2009-gg-rezultaty-mnogotsentrovogo> (in Russian).]
- Савинова Т.А., Сидоренко С.В., Буданов С.В. и др. Динамика распространения резистентности к бета-лактамам антибиотикам среди Streptococcus pneumoniae и ее клиническая значимость. Антибиотики и химиотерапия, 2010; 55 (1–2): 12–20. <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-rasprostraneniya-rezistentnosti-k-beta-laktamnym-antibiotikam-sredi-streptococcus-pneumoniae-i-eyo-kljnicheskaya-znachimost/viewer>

- [Savinova T.A., Sidorenko S.V., Budanov S.V. et al. Dynamics of beta-lactams resistance distribution in *Streptococcus pneumoniae* and its clinical significance. *Antibiotiki i himioterapiya*. 2010; 55 (1–2): 12–20. <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-rasprostraneniya-rezistentnosti-k-betalaktamnyam-antibiotikam-sredi-streptococcus-pneumoniae-i-eyo-klinicheskaya-znachimost/viewer> (in Russian).]
16. Бердникова Н.Г., Климова О.Ю., Цыганко Д.В. и др. Некоторые аспекты терапии бактериальных инфекций верхних дыхательных путей: что остается за кадром клинических рекомендаций? *Мед. совет*. 2017; 11: 64–70. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-64-70 [Berdnikova N.G., Klimova O.Yu., Cyganko D.V. et al. Nekotorye aspekty terapii bakterial'nyh infekcij verhnih dyhatel'nyh putej: chto ostaetsya za kadrom klinicheskikh rekomendacij? *Med. sovet*. 2017; 11: 64–70. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-64-70 (in Russian).]
 17. Свистушкин В.М., Мустафаев Д.М. Проблема антибактериальной резистентности при инфекциях ЛОР-органов: возможно ли решение? *PMЖ*. 2016; 24 (4): 212–6. <https://elibrary.ru/item.asp?id=26153576> [Svistushkin V.M., Mustafayev D.M. Problema antibakterial'noj rezistentnosti pri infekciyah LOR-organov: vozmozhno li reshenie? *PMZH*. 2016; 24 (4): 212–6. <https://elibrary.ru/item.asp?id=26153576> (in Russian).]
 18. Murphy TF, Brauer AL, Grant BJ et al. Moraxella catarrhalis in chronic obstructive pulmonary disease: burden of disease and immune response. *Am J Res Critic Care Med* 2005; 172 (2): 195–9. DOI: 10.1164/rccm.200412-17470C
 19. Нестерова И.В. Проблемы лечения вирусно-бактериальных респираторных инфекций у «часто и длительно болеющих» иммунокомпрометированных детей. *Лечащий врач*. 2009; 6: 26–9. <http://www.lvrach.ru/2009/06/9803116> [Nesterova I.V. Problemy lecheniya virusno-bakterial'nyh respiratornyh infekcii u "chasto i dlitel'no boleyushchih" immunokomprometirovannyh detei. *Lechashchii vrach*. 2009; 6: 26–9. <http://www.lvrach.ru/2009/06/9803116> (in Russian).]
 20. Строчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МакМаХ, 2007. <https://elibrary.ru/item.asp?id=32856005> [Strachunsky L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. A practical guide to anti-infective chemotherapy. Smolensk: MakMah, 2007. <https://elibrary.ru/item.asp?id=32856005> (in Russian).]
 21. Клинические рекомендации. Оtit средний острый. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. 2016. <http://www.nmaoru.org/files/KR314%20Ostryj%20srednij%20otit.pdf> [Klinicheskie rekomendatsii. Otit srednij ostryi. Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. Natsional'naia meditsinskaja assotsiatsiia otorinolaringologov. 2016. <http://www.nmaoru.org/files/KR314%20Ostryj%20srednij%20otit.pdf> (in Russian).]
 22. Клинические рекомендации. Острый синусит. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. 2016. <http://www.nmaoru.org/files/KR313%20Ostryj%20sinusit.pdf> [Klinicheskie rekomendatsii. Ostryi sinusit. Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. Natsional'naia meditsinskaja assotsiatsiia otorinolaringologov. 2016. <http://www.nmaoru.org/files/KR313%20Ostryj%20sinusit.pdf> (in Russian).]
 23. Клинические рекомендации. Острый тонзиллофарингит. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. 2016. <http://www.nmaoru.org/files/KR306%20Tonzillofaringit.pdf> [Klinicheskie rekomendatsii. Ostryi tonzillofaringit. Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. Natsional'naia meditsinskaja assotsiatsiia otorinolaringologov. 2016. <http://www.nmaoru.org/files/KR306%20Tonzillofaringit.pdf> (in Russian).]
 24. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2006; 8 (1): 54–86. <https://cyberleninka.ru/article/n/vnebolnichnaya-pnevmoniya-u-vzroslyh-prakticheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-lecheniyu-i-profilaktike/viewer> [Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Vnebol'nichnaya pnevmoniya u vzroslyh: prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike. *Klin. mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2006; 8 (1): 54–86. <https://cyberleninka.ru/article/n/vnebolnichnaya-pnevmoniya-u-vzroslyh-prakticheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-lecheniyu-i-profilaktike/viewer> (in Russian).]
 25. Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Сивая О.В.; исследовательская группа ПЕГАС. Чувствительность к антимикробным препаратам клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных в различных регионах РФ в 2010–2013 гг. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2015; 2 (Прил. 1): 31. [Kozlov R.S., Sukhorukova M.V., Sivaia O.V.; issledovatel'skaia gruppa PeGAS. Chuvstvitel'nost' k antimikrobnym preparatam klinicheskikh shtammov *Streptococcus pneumoniae*, vydelennykh v razlichnykh regionakh RF v 2010–2013 gg. *Klin. mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2015; 2 (Pril. 1): 31 (in Russian).]
 26. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Inf Dis* 2012; 55 (10): 1–17. DOI: 10.1093/cid/cis629
 27. Скепьян Е.Н., Василевский И.В. Спектр бактериальных возбудителей воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей на догоспитальном этапе. *Мед. новости*. 2014; 4 (235): 45–8. <https://cyberleninka.ru/article/n/spektr-bakterialnyh-vozbuditeley-vozpалitelnyh-zabolevaniy-dyhatelnyh-putej-u-detey-na-dogospitalnom-etape/viewer> [Skep'yan E.N., Vasilevskii I.V. Spekr bakterial'nyh vozbuditelei vospalitel'nyh zabolevanij dyhatel'nyh putej u detej na dogospital'nom etape. *Med. novosti*. 2014; 4 (235): 45–8. <https://cyberleninka.ru/article/n/spektr-bakterialnyh-vozbuditeley-vozpалitelnyh-zabolevaniy-dyhatelnyh-putej-u-detey-na-dogospitalnom-etape/viewer> (in Russian).]
 28. Leibovitz E, Jacobs MR, Dagan R. Haemophilus influenzae: a significant pathogen in acute otitis media. *Ped Inf Dis J* 2004; 23 (12): 1142–52. DOI: 10.1097/01.inf.0000148233.57296.90
 29. Сивая О.В., Козлов Р.С., Кречикова О.И. и др. Антибиотикорезистентность *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПЕГАС. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2014; 16 (1): 57–69. <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotikorezistentnost-haemophilus-influenzae-v-rossii-rezultaty-mnogotsentrovogo-prospektivnogo-issledovaniya-pegas/viewer> [Sivaia O.V., Kozlov R.S., Krechikova O.I. et al. Antibiotikorezistentnost' *Haemophilus influenzae* v Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo prospektivnogo issledovaniia PEGAS. *Klin. mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2014; 16 (1): 57–69. <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotikorezistentnost-haemophilus-influenzae-v-rossii-rezultaty-mnogotsentrovogo-prospektivnogo-issledovaniya-pegas/viewer> (in Russian).]
 30. Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Блинова С.М. Динамика антибиотикорезистентности у *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, вызывающих ЛОР-патологию и внебольничные бронхолегочные заболевания у детей на Среднем Урале. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017; 19 (2): 168–75. <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-antibiotikorezistentnosti-u-haemophilus-influenzae-streptococcus-pneumoniae-moraxella-catarrhalis-vyzyvayuschih-lor-viewer> [Boronina L.G., Samatova E.V., Blinova S.M. Dinamika antibiotikorezistentnosti u *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, vyzyvayuschih LOR-patologiiu i vnebol'nichnye bronkhologochnye zabolevaniia u detei na Srednem Urale. *Klin. mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2017; 19 (2): 168–75. <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-antibiotikorezistentnosti-u-haemophilus-influenzae-streptococcus-pneumoniae-moraxella-catarrhalis-vyzyvayuschih-lor-viewer> (in Russian).]
 31. Национальное руководство по оториноларингологии. Под ред. В.Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 654, 655, 675. [National Guidelines for Otorhinolaryngology. Ed. V.T. Palchun. Moscow: GEOTAR-Media, 2008; p. 654, 655, 675 (in Russian).]
 32. Андреева И.В., Стецюк О.У. Инфекции дыхательных путей: новый взгляд на старые проблемы. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева. Вып. 9. М., 2009; с. 83–90. http://old.pedklin.ru/Structure/Pulm/PUBL/med_book_2009.pdf#page=84 [Andreeva I.V., Stetsyuk O.U. Respiratory tract infections: a new look at old problems. *Pulmonology of childhood: problems and solutions*. Ed. Yu.L. Mizernitsky, A.D. Tsaregorodtsev. Issue 9. Moscow, 2009; p. 83–90. http://old.pedklin.ru/Structure/Pulm/PUBL/med_book_2009.pdf#page=84 (in Russian).]
 33. Федосеев Г.Б. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. СПб.: Нордмедиздат, 1998. http://isd-consortium.ru/publikacii/knigi/mechanizmy_vospaleniya_bronhov_i_legkih_i_protivospalitel'naya_terapiya/ [Fedoseev G.B. Mechanisms of bronchial and lung inflammation and anti-inflammatory therapy. Saint Petersburg: Nordmedizdat, 1998. http://isd-consortium.ru/publikacii/knigi/mechanizmy_vospaleniya_bronhov_i_legkih_i_protivospalitel'naya_terapiya/ (in Russian).]
 34. Jensen RG, Johansen HK, Bjarnsholt T et al. Recurrent otorrhea in chronic suppurative otitis media: is biofilm the missing link? *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2017; 274 (7): 2741–7. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00405-017-4586-8>
 35. Крамарев С.А. Рациональная антибиотикотерапия заболеваний респираторного тракта у детей. Здоровье ребенка. 2016; 1 (69): 114–8. <https://cyberleninka.ru/article/n/ratsionalnaya-antibiotikoterapiya-zabolevaniy-respiratornogo-trakta-u-detey/viewer> [Kramarev S.A. Ratsional'naya antibiotikoterapiya zabolevanij respiratornogo trakta u detej. *Zdorov'e rebenka*. 2016; 1 (69): 114–8. <https://cyberleninka.ru/article/n/ratsionalnaya-antibiotikoterapiya-zabolevaniy-respiratornogo-trakta-u-detey/viewer> (in Russian).]
 36. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Леписева И.В. Алгоритмы стартовой этиотропной терапии при бактериальных инфекциях верхних дыхательных путей у детей. *Мед. совет*. 2016; 1: 44–9. <https://cyberleninka.ru/article/n/algoritmy-startovoy-etiotropnoy-terapii-pri-bakterialnyh-infekciyah-verhnih-dyhatelnyh-putej-u-detey/viewer> [Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Lepiseva I.V. Algoritmy startovoy etiotropnoy terapii pri bakterial'nyh infekciyah verhnih dyhatel'nyh putej u detej. *Med. sovet*. 2016; 1: 44–9. <https://cyberleninka.ru/article/n/algoritmy-startovoy-etiotropnoy-terapii-pri-bakterialnyh-infekciyah-verhnih-dyhatelnyh-putej-u-detey/viewer> (in Russian).]
 37. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. 2015. <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/028.pdf> [Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detei. *Klinicheskie rekomendatsii*. 2015. <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/028.pdf> (in Russian).]
 38. Лобзин Ю.В., Брико Н.И., Козлов Р.С. и др. Резолюция Экспертного совета «Принципы рациональной антибиотикотерапии респираторных инфекций у детей. Сохраним антибиотики

- для будущих поколений» 31 марта 2018 г. Педиатрия. Consilium Medicum. 2018; 3. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.3.10-15
- [Lobzin Yu.V., Briko N.I., Kozlov R.S. and others. Resolution of the Expert Council "Principles of rational antibiotic therapy of respiratory infections in children. Let's save antibiotics for future generations" March 31, 2018. Pediatrics. Consilium Medicum. 2018; 3. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.3.10-15 (in Russian).]
39. Brook I. Bacterial infection and antibiotic treatment in chronic rhinosinusitis. Chronic Rhinosinusitis. CRC Press 2007; 163–78. https://www.academia.edu/download/43245417/Daniel_Hamilos_Fuad_M_Barroody_Chronic_RhinosinBookZZ.org.pdf#page=163
40. Карпова Е.П., Вагина Е.Е. Комплексный подход в лечении инфекции в детской оториноларингологии. Педиатрия. Consilium Medicum. 2012; 1: 40–2. <https://elibrary.ru/item.asp?id=20315355>
- [Karpova E.P., Vagina E.E. An integrated approach to the treatment of infection in pediatric otorhinolaryngology. Pediatrics. Consilium Medicum. 2012; 1: 40–2. <https://elibrary.ru/item.asp?id=20315355> (in Russian).]
41. Яковлев С.В. Амоксициллин/клавуланат – «золотой стандарт» лечения внебольничных респираторных инфекций. Справочник поликлинического врача. 2006; 10: 47–50.
- [Yakovlev SV. Amoxicillin/clavulanate is the gold standard for the treatment of community-acquired respiratory infections. Handbook for Practitioners Doctors. 2006; 10: 47–50 (in Russian).]
42. Сычев И.Н., Кетова Г.Г. Клинико-экономический анализ антибактериальных препаратов, применяемых в хирургической практике. Мед. наука и образование Урала. 2007; 8 (6): 115–8.
- [Sychev I.N., Ketova G.G. Kliniko-ekonomicheskii analiz antibakterial'nykh preparatov, primeniamykh v khirurgicheskoi praktike. Med. nauka i obrazovanie Urala. 2007; 8 (6): 115–8 (in Russian).]
43. Гучев И.А., Мелехина Е.В. Ингибиторозащищенные ампициллины. Фармакологические особенности и роль при внебольничных инфекциях. Антибиотики и химиотерапия. 2009; 54 (7–8): 56–65. <https://cyberleninka.ru/article/n/ingibitorozaschischyonnye-aminopenitsilliny-farmakologicheskie-osobennosti-i-rol-pri-vnebolnichnyh-infektsiyah/viewer>
- [Guchev IA, Melekhina EV. Ingibitorozashchishchennye aminopenicilliny. Farmakologicheskie osobennosti i rol' pri vnebol'nichnyh infekciyah. Antibiotiki i himioterapiya. 2009; 54 (7–8): 56–65. <https://cyberleninka.ru/article/n/ingibitorozaschischyonnye-aminopenitsilliny-farmakologicheskie-osobennosti-i-rol-pri-vnebolnichnyh-infektsiyah/viewer> (in Russian).]
44. Heilmann KP, Rice CL, Miller AL et al. Decreasing prevalence of beta-lactamase production among respiratory tract isolates of Haemophilus influenzae in the United States. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49 (6): 2561–4. DOI: 10.1128/AAC.49.6.2561-2564.2005
45. Sener B, Tunckanat F, Ulusoy S et al. A survey of antibiotic resistance in Streptococcus 72 pneumoniae and Haemophilus influenzae in Turkey, 2004–2005. J Antimicrob Chemother 2007; 60 (3): 587–93. DOI: 10.1093/jac/dkw067

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Свистушкин Валерий Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: svvm3@yandex.ru

Никифорова Галина Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: gn_nik_63@mail.ru

Артамонова Полина Сергеевна – аспирант каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: polina_lokshina2901@mail.ru

Valeriy M. Svistushkin – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: svvm3@yandex.ru

Galina N. Nikiforova – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: gn_nik_63@mail.ru

Polina S. Artamonova – Postgraduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: polina_lokshina2901@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.11.2020

Дифференциальная диагностика острого тонзиллофарингита

А.Л. Гусева^{✉1}, Ю.В. Левина¹, М.Л. Дербенева²

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

[✉]alexandra.guseva@gmail.com

Аннотация

Острый тонзиллофарингит (ОТФ) является одним из самых распространенных заболеваний, обуславливающих первичное обращение пациентов за медицинской помощью. В клинической практике дифференциальная диагностика стрептококкового и вирусного фарингита основывается на клинической картине и экспресс-диагностике. При ассоциации фарингита с β-гемолитическим стрептококком группы А наиболее характерным является наличие фебрильной температуры, болей в горле, налетов на миндалинах и передней шейной лимфаденопатии, в то время как вирусный фарингит чаще сочетается с явлениями конъюнктивита, ринита, кашля и диареи. При стрептококковом фарингите показана антибактериальная терапия для профилактики возможных грозных осложнений (в том числе острой ревматической лихорадки и гломерулонефрита), а при вирусном – симптоматическое лечение и обильное питье. Кроме того, ОТФ может присутствовать в клинической картине инфекционного мононуклеоза, острого ретровирусного синдрома при первичном инфицировании ВИЧ и болезни Кавасаки, дифтерии зева и заболеваниях крови. Гнойные инфекции, включающие синдром Лемьера, ангину Людвига, паратонзиллит, парафарингит и ретрофарингеальный абсцесс, также должны рассматриваться в дифференциальной диагностике ОТФ.

Ключевые слова: острый тонзиллофарингит, инфекционный мононуклеоз, болезнь Кавасаки, синдром Лемьера, ангина Людвига.

Для цитирования: Гусева А.Л., Левина Ю.В., Дербенева М.Л. Дифференциальная диагностика острого тонзиллофарингита. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 16–20. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200422

Review

Differential diagnosis of acute tonsillopharyngitis

Aleksandra L. Guseva^{✉1}, Iuliia V. Levina¹, Mariia L. Derbeneva²

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

²Pirogov City Clinical Hospital №1, Moscow, Russia

[✉]alexandra.guseva@gmail.com

Abstract

Acute tonsillopharyngitis (ATP) is one of the most common diseases that makes patients to search for primary medical care. In clinical practice, the differential diagnosis of streptococcal and viral pharyngitis is based on clinical manifestations along with express diagnostics. In pharyngitis caused by group A β-hemolytic streptococcus, febrile temperature, sore throat, plaque on the tonsils and lymphadenopathy in the anterior part of the neck are most characteristic signs and symptoms, while viral pharyngitis is typically associated with conjunctivitis, rhinitis, cough and diarrhea. In streptococcal pharyngitis, antibacterial therapy is indicated to prevent potential severe complications (including acute rheumatic fever and glomerulonephritis) while in viral pharyngitis – symptomatic treatment and plenty of drinking. In addition, ATP may be a symptom of infectious mononucleosis, acute retroviral syndrome in primary HIV infection and Kawasaki disease, pharyngeal diphtheria and hematological diseases. Purulent infections, including Lemierre's syndrome, Ludwig's angina, paratonsillitis, parapharyngitis, and retropharyngeal abscess, should also be considered in the differential diagnosis of ATP.

Key words: acute tonsillopharyngitis, infectious mononucleosis, Kawasaki disease, Lemierre's syndrome, Ludwig's angina.

For citation: Guseva A.L., Levina Iu.V., Derbeneva M.L. Differential diagnosis of acute tonsillopharyngitis. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 16–20. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200422

Острый тонзиллофарингит (ОТФ) – одно из самых распространенных заболеваний, обуславливающих первичное обращение пациентов за медицинской помощью, и в среднем является причиной около 2 млн обращений в год к врачам неотложной помощи и до 15 млн в год – к врачам общей практики, терапевтам и оториноларингологам [1, 2]. Основными клиническими симптомами этой патологии являются боль в горле, лихорадка и воспалительные изменения в глотке [3, 4].

Этиология ОТФ многообразна [2, 4, 5]. Наиболее часто причиной непосредственного воспаления ротоглотки является вирусная инфекция [6]. Тем не менее 60% пациентам с болью в горле по результатам медицинской консультации назначается антибактериальная терапия (АБТ), так как предполагается бактериальная природа воспаления [7]. При этом основной бактериальный патоген – β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) – является причиной ОТФ не так часто: у 30% пациентов в педиатрической практике и у 5–15% пациентов – во взрослой практике [3, 8]. В США расходы на лечение БГСА-ассоциированных фарингитов составляют более 500 млн дол. США в год [9]. Инфицирование БГСА происходит воздушно-капельным путем, чаще болеют дети в возрасте 5–15 лет, а пик заболеваемости приходится на середину зимы – весну [10]. По данным A. Bisno, до 20% детей школьного возраста могут являться носителями БГСА без клинических проявлений инфекции [11].

Клиническая картина и анамнез заболевания БГСА-ассоциированного ОТФ неспецифичны и малоотличимы от ОТФ другой этиологии. Для стрептококкового ОТФ наиболее характерны боль в горле, усиливающаяся при глотании, налет на небных миндалинах, увеличение шейных лимфоузлов и фебрильная температура [4, 11, 12]. Напротив, при вирусном ОТФ чаще наблюдаются кашель, конъюнктивит, насморк, диарея и кожная экзантема. Течение стрептококкового ОТФ при адекватной терапии обычно составляет от 2 до 5 дней, в то время как вирусный ОТФ длится дольше. Появление тризма, асимметрии мягкого неба и значительное увеличение подчелюстных лимфоузлов свидетельствуют о развитии осложнений, например острого паратонзиллита. Регионарный лимфаденит при стрептококковом ОТФ включает в первую очередь гипертрофию шейных лимфоузлов, а также может сопровождаться диффузной эритематозной сыпью. К гнойным осложнениям БГСА-ассоциированного ОТФ относят синусит, острый средний отит, парафарингеальный и паратонзиллярный абсцессы, к негнойным – острую ревматическую лихорадку и гломерулонефрит.

Изолированная оценка каждого из симптомов при ОТФ не позволяет достоверно подтвердить или опровергнуть его стрептококковую этиологию. В связи с этим клиницисты оценивают риск инфекции БГСА, основываясь на клинических шкалах. Шкала Центора, предложенная в 1981 г., включает

Модифицированная шкала Центора и риск наличия БГСА-инфекции при ОТФ	
Симптом/критерий	Баллы
Температура тела >38°C	+1
Отсутствие кашля	+1
Увеличение передних шейных лимфатических узлов	+1
Отечность миндалин и наличие экссудата	+1
Возраст 3–14 лет	+1
Возраст 15–44 лет	0
Возраст старше 44 лет	-1
Сумма баллов	Риск наличия БГСА-инфекции, %
0	1–2,5
1	5–10
2	11–17
3	28–35
>4	51–53

4 симптома, характерных для БГСА-ассоциированного ОТФ [13]. W. Mclsaas и соавт. в 1998 г. модифицировали ее, добавив дополнительным пунктом возрастную характеристику пациента, и доказали высокую валидность модифицированной шкалы в последующих исследованиях [14, 15]. Как видно из таблицы, при наборе более 4 баллов, т.е. максимальной суммы баллов, вероятность БГСА-инфекции у пациента составляет лишь 51–53%. Большинство национальных клинических рекомендаций разных стран по ОТФ при наличии у пациента клинических признаков вирусного ОТФ и сумме баллов по шкале Центора менее 1 рекомендует не продолжать тестирование, а приступать к лечению без антибиотиков [16, 17].

В лабораторной диагностике стрептококкового ОТФ не следует полагаться на такие маркеры воспаления, как лейкоцитоз, нейтрофилез, СОЭ, С-реактивный белок и др., так как их высокий уровень нередко наблюдается и при вирусной этиологии заболевания. Напротив, экспресс-диагностика БГСА с помощью экспресс-тестов (ЭТ) II поколения, основанных на методе иммуноферментного анализа, иммунохроматографии или оптического иммунного анализа, обладает наибольшей достоверностью [18]. С их помощью можно выявить наличие БГСА непосредственно в мазке, взятом из носоглотки. В педиатрической практике чувствительность ЭТ составляет 86–88%, а специфичность – 86–91% [19]. Таким образом, при положительном ЭТ необходимо назначение АБТ. Если ЭТ отрицательный при тестировании взрослого пациента, АБТ не показана, за исключением следующих случаев: пациентов с иммунодефицитом, получающих постоянную стероидную терапию или страдающих декомпенсированным сахарным диабетом, а также при наличии в анамнезе ревматической лихорадки. Этой группе пациентов после получения отрицательного ЭТ следует провести микробиологическое (культуральное) исследование мазка из носо- и ротоглотки. В педиатрической практике при отрицательном ЭТ в любом случае рекомендуется провести микробиологическое исследование на БГСА ввиду большей вероятности стрептококкового ОТФ [3, 16]. Микробиологическое исследование в отношении БГСА обладает 95% чувствительностью и 99% специфичностью, однако результат может быть получен только через 24–48 ч [20]. Необходимо учитывать, что неправильный забор клинического материала и его неправильная транспортировка могут существенно повлиять на информативность метода. Ввиду этого, а также высокой стоимости, данный вид диагностики нередко игнорируется и «компенсируется» назначением АБТ, в большинстве случаев нерациональной [21]. ДНК-тесты на БГСА, основанные на выявлении специфичных

участков ДНК БГСА с помощью ДНК-гибридизации или полимеразной цепной реакции, обладают практически 100% чувствительностью и специфичностью, однако требуют специального дорогостоящего оборудования [21]. Кроме этого, по данным K. Charin и соавт., полученный в них результат существенно повлиял на изменение в назначенной схеме лечения при ОТФ только у 3% пациентов [22].

Лечение стрептококкового ОТФ направлено на уменьшение симптомов и предотвращение осложнений. Назначение АБТ при стрептококковом ОТФ уменьшает выраженность симптомов в первые 12–16 ч после ее назначения по сравнению с плацебо [23]. АБТ позволяет кардинально снизить риск развития как гнойных осложнений (острого среднего отита, синусита, паратонзиллярного абсцесса), так и негнойных (острой ревматической лихорадки и гломерулонефрита) [24].

Еще один аспект в терапии ОТФ включает симптоматическое лечение, а именно уменьшение боли в горле. С этой целью возможно использование пероральных анальгетиков или топических обезболивающих препаратов. Парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) оказывают обезболивающий эффект уже через несколько часов, снижая интенсивность боли до 80% [25]. У детей противопоказано использование ацетилсалициловой кислоты из-за риска развития синдрома Рея. Местное использование обезболивающих препаратов в виде спреев и полосканий, содержащих, например, бензокаин или лидокаин, позволяет добиться обезболивающего эффекта еще быстрее, чем при пероральном приеме [26]. Использование глюкокортикостероидов с целью обезболивания при ОТФ остается дискуссионным. Систематический обзор 2017 г. указывает на уменьшение болевого синдрома в 2 раза в течение 24 ч и в 1,5 раза более вероятное полное купирование болевого синдрома в течение 48 ч у пациентов, получавших стероидную терапию [27]. Однако не было выявлено достоверного уменьшения риска рецидива и уменьшения количества дней нетрудоспособности по сравнению с пациентами, не получавшими стероидную терапию. По результатам обзора рекомендуется использовать однократную дозу стероидов у пациентов с выраженным болевым синдромом, тризмом и нарушением глотания, при этом не рекомендуется многократное их использование [27].

Указание на наличие других заболеваний, а не стрептококкового ОТФ, следует заподозрить, если у пациента с болью в горле наблюдаются признаки стеноза гортани, тризм, protrusion языка, нарушение глотания, гиперемия шеи, слюнотечение или изменение голоса. Стрептококковый ОТФ следует дифференцировать с эпиглоттитом, инфекционным мононуклеозом, болезнью Кавасаки (БК), острым ретровирусным синдромом, синдромом Лембера, ангиной Людвиг, паратонзиллитом, ретрофарингеальным абсцессом, парафарингитом и вирусным фарингитом.

Эпиглоттит – это воспаление надгортанника и окружающей его клетчатки, которое может привести к стенозу верхних дыхательных путей и летальному исходу при отсутствии лечения [28]. Патогенез заболевания до конца не ясен, однако предполагается, что инфекция распространяется с эпителия надгортанника и черпало-надгортанных складок при незначительной травме слизистой оболочки и быстро приводит к отеку подслизистого пространства, гиперсекреции слизистых желез и нередко хондроперихондриту надгортанника с прогрессирующей обструкцией верхних дыхательных путей [29]. *Haemophilus influenzae* (тип b) принадлежит основная роль в этиологии эпиглоттита в детской практике, однако наблюдается постепенное увеличение роли стрептококков и стафилококков, особенно у взрослых [30]. Часто первыми симптомами заболевания становятся боль и ощущение распирания в горле, а признаки стеноза в виде стридора, тахипноэ появляются позже. У детей в 80% случаев наблюдаются затруднение дыхания и стридор, 79% – осиплость, 73% – признаки фарингита, 57% – фебрильная температура, 50% – боли в горле, 38% – бо-

лезненность при пальпации передней поверхности шеи. В педиатрической практике тяжесть заболевания, как правило, нарастает стремительно (в течение 24 ч) с развитием дыхательной недостаточности: ребенок принимает вынужденное положение – полусидит в постели, беспокоен, отмечаются выраженный акроцианоз и участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. У взрослых в 90–100% случаев наблюдается боль в горле, усиливающаяся при глотании, 26–90% – фебрильная температура, 50% – осиплость, 15–65% – слюнотечение и 33% – стридор [31]. Диагноз эпиглоттита ставится на основании клинической картины, вспомогательное значение имеют рентгенография шеи в боковой проекции, компьютерная томография (КТ) и ультразвуковое исследование шеи. При подозрении на эпиглоттит обязательно проведение прямой ларингоскопии с последующей назотрахеальной интубацией для предупреждения асфиксии. АБТ включает парентеральное введение комбинации антимикробных препаратов широкого спектра действия, например ванкомицина 20 мг/кг массы тела и 2 г цефтриаксона или 750 мг левофлоксацина в сутки [32].

Инфекционный мононуклеоз проявляется клинически фебрильной температурой, фарингитом, лимфаденопатией. Этиологическим фактором у взрослых в 95% случаев является вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ). Инфицирование ВЭБ в детском возрасте нередко проходит бессимптомно и только в 10% случаев имеет выраженные клинические проявления, напротив, в подростковом и взрослом возрасте пациенты тяжело переносят заболевание. ВЭБ передается воздушно-капельным или контактным путем через слюну, например при поцелуе или использовании общей посуды. В 10–25% случаев острая ВЭБ-инфекция может переходить в хроническую форму с развитием неблагоприятных лимфопролиферативных и онкологических процессов [33]. ВЭБ первично размножается в эпителиальных клетках ротоглотки, а в дальнейшем распространяется в В-лимфоциты. В клинической картине характерны петехиальные высыпания на небе, задняя шейная лимфаденопатия и атипичные мононоуклеары в клиническом анализе крови более 10%. В ряде работ показана значимая корреляция между выраженностью лимфаденопатии, налетами на миндалинах, спленомегалией и положительным мазком-тестом [34]. При первичном инфицировании в 98% случаев наблюдается фебрильная температура, а в 85% случаях – явления фарингита. Спленомегалия присутствует у 50–60% пациентов к 14-му дню заболевания, что обуславливает риск разрыва селезенки [35]. Примечательно, что в 1/2 случаев разрыв селезенки при инфекционном мононуклеозе происходит под воздействием травматического фактора [36].

Моноспот-тест является экспресс-исследованием крови на ВЭБ-инфекцию для выявления гетерофильных антител в реакции гетероагглютинации с эритроцитами различных животных (реакция Пауля–Буннеля в модификации Давидсона, реакция Гоффа–Бауэра и др.) [37]. Его чувствительность составляет 85%, а специфичность – 100% при условии первичного инфицирования и выраженной клинической симптоматики. Большую роль в диагностике ВЭБ-инфекции играет серологическое обследование методом иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции с определением ДНК вируса в крови и слюне. Около 10% случаев инфекционного мононуклеоза могут быть не связаны с ВЭБ, а быть вызваны вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), токсоплазмозом, герпес-вирусами и цитомегаловирусом. В таких случаях в дифференциальной диагностике учитывают особенности клинической симптоматики, данные клинического анализа крови и моноспот-тест [38].

Лечение инфекционного мононуклеоза при нетяжелых формах заболевания симптоматическое, включает парацетамол и НПВП. Назначение глюкокортикостероидов спорно, так как в исследованиях не было подтверждено уменьшения сроков лечения при их приеме [39]. Антибактериальные препараты назначаются только в случае присоединения вторич-

ной бактериальной инфекции. Использование интерферонов, других иммуностимуляторов, иммуноглобулинов и противовирусных препаратов зависит от тяжести заболевания. Пациентам назначаются щадящий режим и ограничение занятий контактными видами спорта в течение 2–3 нед для предупреждения травмы с возможным разрывом селезенки.

Болезнь Kawasaki (БК), или слизисто-кожный лимфодулярный синдром, является самой распространенной формой васкулита в детском возрасте и редко встречается во взрослой практике. У 25% взрослых, перенесших БК, обнаруживается сопутствующая ВИЧ-инфекция [40]. При БК васкулит, как правило, купируется самостоятельно, сопровождается лихорадкой и воспалительными изменениями в течение 12 дней даже при отсутствии лечения. Диагноз БК ставится при выявлении характерных патогномичных симптомов, а именно наличия лихорадки в течение 5 дней с как минимум 4 из следующих симптомов: неэкссудативный двусторонний конъюнктивит (в более 75% случаев), полиморфная сыпь (70–90%), эритема или отеки конечностей (50–85%), шейная лимфаденопатия (25–70%), эритема губ и слизистой оболочки ротовой полости (90%). В продольном периоде пациенты могут жаловаться на желудочно-кишечные расстройства и боли в горле, однако наличие налетов на небных миндалинах не характерно для БК. Фебрильная температура может быть резистентной к приему жаропонижающих средств и оставаться выше 38,5°C. В 30% случаев развивается поражение коронарной артерии, в 25% случаев наблюдаются артриты. Лабораторная диагностика включает повышение С-реактивного белка и СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитопению, легкую нормохромную анемию, лейкоцитурию, в ряде случаев – повышение трансаминаз. Обязательным является назначение эхокардиографии для исключения кардиологических осложнений. Для лечения БК используется сочетание иммуноглобулина для внутривенного введения (стандартные или обогащенные иммуноглобулины М) и ацетилсалициловой кислоты в больших дозах [41, 42].

Острый ретровирусный синдром является проявлением первичной ВИЧ-инфекции, к клиническим проявлениям которого относятся фебрильная температура или ознобы (в 90% случаев), слабость (70–90%), фарингит (более 70%), сыпь (40–80%) и генерализованная лимфаденопатия (40–70%) [43]. Это состояние обычно наблюдается в первые 2–3 мес и обусловлено высокой вирусной нагрузкой. При подозрении на ВИЧ-инфекцию рекомендуется серодиагностика – определение противовирусных антител методом иммуноферментного анализа в сочетании с иммуноблотингом, которая может оказаться ложноотрицательной, так как сероконверсия может занимать до 6 мес после заражения. Более надежным методом является выявление антигенов к ВИЧ в сочетании с определением вирусной нагрузки в плазме крови в период острой стадии ВИЧ-инфекции. В случае положительных результатов тестирования требуются консультация инфекциониста и назначение высокоактивной антиретровирусной терапии [44].

Синдром Лемьера – редкое заболевание в оториноларингологической практике, наиболее часто ему подвержены молодые мужчины. Обычно инфекция начинается как острый ОТО с последующим распространением пара- и ретрофарингеально с вовлечением в воспалительный процесс внутренней яремной вены, ее тромбозом и последующим сепсисом. На ранних стадиях наблюдается сочетание лихорадки, боли в горле при глотании, гиперемии и язвенного поражения слизистой ротоглотки, налетов на миндалинах и шейной лимфаденопатии. По мере прогрессирования заболевания могут присоединиться парезы X–XII черепных нервов, синдром Горнера, тризм, отек нижней челюсти, клинические проявления сепсиса с появлением метастатических очагов инфекции. Множественные инфильтраты и очаги инфарктов в легких при КТ-исследовании в сочетании с болью в горле позволяют предположить развитие синдрома Лемьера.

Для этиологической диагностики проводят бактериологическое исследование крови на наличие *Fusobacterium necrophorum*, являющейся основным патогеном в 70–80% случаев. Тромбоз внутренней яремной вены может быть подтвержден при КТ-исследовании с контрастированием. Лечение заболевания включает комбинацию антикоагулянтов и высоких доз антибактериальных препаратов широкого спектра действия путем внутривенного введения [45, 46].

Ангина Людвига – тяжелая, быстро прогрессирующая некротическая инфекция подчелюстной, подбородочной и подъязычной областей. В большинстве случаев заболевание имеет одонтогенную природу, что определяет анаэробную микрофлору в качестве основного патогена, и проявляется лихорадкой, болью в горле, неестественным положением языка (отодвинут кверху и кзади), отеком шеи, нарушением и болью при глотании. При клиническом осмотре наблюдаются отечность и индурация кожи в подчелюстной области, а распространение инфекции на клетчаточные пространства создает высокий риск стеноза верхних дыхательных путей. Диагноз ставится на основе клинической картины, может быть подтвержден проведением КТ шеи. На ранних стадиях лечение ангины Людвига включает массивную АБТ в отделении реанимации для профилактики возможного стеноза, при нарастании которого немедленно проводится интубация или трахеостомия, при прогрессировании инфекции проводят хирургическое лечение с широким вскрытием пораженных клетчаточных пространств [47, 48].

Паратонзиллит – острый воспалительный процесс, локализующийся между капсулой миндалин и задними мышцами глотки. Клиническая картина включает фебрильную температуру, нарушение и боли при глотании, изменение голоса, тризм, слюнотечение. При фарингоскопии наблюдаются тризм разной степени выраженности и асимметрия мягкого неба за счет отека и инфильтрации и выбухания миндалин с пораженной стороны и смещения язычка мягкого неба в здоровую сторону. Нередко наблюдается налет на миндалинах, так как паратонзиллярный абсцесс может быть осложнением ОТФ. В абсолютном большинстве случаев ставится клинически с последующим назначением АБТ и хирургическим дренированием при формировании гнойного абсцесса [49, 50].

Ретрофарингеальный абсцесс – гнойная инфекция глубоких пространств шеи, локализующаяся между задней стенкой глотки превертебральной фасцией. Чаще встречается у детей после респираторной инфекции верхних дыхательных путей, но может и быть осложнением травматического поражения (например, при ларингоскопии, эндоскопии или стоматологических манипуляциях). В большинстве случаев пациенты жалуются на фебрильную температуру и боли при глотании, но также могут наблюдаться вынужденное положение шеи, тризм, нарушение голоса и слюнотечение. При фарингоскопии может наблюдаться припухлость на задней стенке глотки, а при боковой рентгенографии шеи наблюдается расширение ретрофарингеального пространства. Лечение включает антимикробную терапию и дренирование абсцесса по показаниям [51, 52].

Парафарингеальный абсцесс, как правило, является осложнением паратонзиллита при проникновении инфекции в боковое окологлоточное пространство. В клинической картине доминируют резкие боли при глотании, фебрильная температура, тризм, выраженная отечность в подчелюстной области с сопутствующей лимфаденопатией. Лечение включает вскрытие и дренирование абсцесса через тонзиллярную нишу после тонзиллэктомии или наружным путем с обязательным одновременным назначением массивной АБТ [53].

Вирусный фарингит – неопасное заболевание, которое упоминалось выше. Основной сложностью в его диагностике является дифференциация со стрептококковым фарингитом, который требует назначения АБТ. При вирусном фарингите наряду с болью в горле наблюдаются явления

конъюнктивита, ринита, кашля и диареи. В случае очевидной клинической картины дополнительной диагностики не требуется, а лечение ограничивается симптоматической терапией НПВП и обильным питьем [54, 55].

Дифтерия зева может проявляться как катаральным воспалением слизистой оболочки ротоглотки (атипичная форма), так и характерным образованием пленок локально в области дифтерийного поражения (типичная форма). Степень тяжести заболевания может варьировать от легкой локализованной островчатой или пленчатой до тяжелой токсической. Для локализованной дифтерии зева характерны чаще постепенное начало, умеренно выраженная общая интоксикация, проявляющаяся общей слабостью, головной болью и вялостью, фебрильной температурой, умеренной болью в горле, усиливающейся при глотании, увеличением подчелюстных лимфатических узлов, нередко отеком шейной клетчатки. Фарингоскопически определяются застойная гиперемия тканей зева, беловато-желтый фибриновый налет, как правило, расположенный на небных миндалинах при локализованной форме и выходящий за их пределы при распространенной, субтоксической и токсической формах дифтерии зева. Налет быстро уплотняется, и при его снятии на поверхности миндалин появляются кровоточащие эрозии. При подозрении на дифтерию показано бактериологическое исследование на наличие *Corynebacterium diphtheriae*. Основой лечения дифтерии является специфическая серотерапия с использованием антидифтерийной противодифтерийной сыворотки в сочетании с АБТ в условиях изоляции пациента в инфекционный стационар [56].

ОТФ при остром лейкозе и агранулоцитозе характеризуется длительным течением, фебрильной температурой, которая может иметь большие суточные размахи с ознобами и обильным потоотделением. ОТФ отличается некротическим течением, нередко сопровождается геморрагической сыпью и гепатолиенальным синдромом. Диагностика проводится при получении клинического анализа крови, в котором при лейкозе выявляется лейкоцитоз с преобладанием высокодифференцированных и молодых клеток при отсутствии переходных, а при агранулоцитозе – лейкопения и резкое снижение количества нейтрофилов [57].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Niska R, Bhuiya F, Xu J. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2007 emergency department summary. Natl Health Stat Report 2010; 26: 1–31.
2. Ebell MH, Smith MA, Barry HC et al. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? JAMA 2000; 284 (22): 2912–8. DOI: 10.1001/jama.284.22.2912
3. Hildreth AF, Takhar S, Clark MA, Hatten B. Evidence-Based Evaluation And Management Of Patients With Pharyngitis In The Emergency Department. Emerg Med Pract 2015; 17 (9): 1–16; quiz 16–7.
4. Поляков Д.П., Карнеева О.В., Рязанцев С.В. и др. Острый тонзиллофарингит. Клинические рекомендации Национальной ассоциации оториноларингологов, 2016. [Polyakov D.P., Karneeva O.V., Ryazantsev S.V. and others. Acute tonsillopharyngitis. Clinical Guidelines of the National Association of Otorhinolaryngologists, 2016 (in Russian).]
5. Wessels MR. Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. N Engl J Med 2011; 364 (7): 648–55. DOI: 10.1056/NEJMc1009126
6. ESCMID Sore Throat Guideline Group, Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C et al. Guideline for the management of acute sore throat. Clin Microbiol Infect 2012; 18 (Suppl. 1): 1–28. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03766.x
7. Barnett ML, Linder JA. Antibiotic prescribing to adults with sore throat in the United States, 1997–2010. JAMA Intern Med 2014; 174 (1): 138–40. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.11673
8. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. Pediatrics 2010; 126 (3): e557–64. DOI: 10.1542/peds.2009-2648
9. Pfoh E, Wessels MR, Goldmann D, Lee GM. Burden and economic cost of group A streptococcal pharyngitis. Pediatrics 2008; 121 (2): 229–34. DOI: 10.1542/peds.2007-0484
10. Choby BA. Diagnosis and treatment of streptococcal pharyngitis. Am Fam Physician 2009; 79 (5): 383–90.
11. Bisno AL. Acute pharyngitis. N Engl J Med 2001; 344 (3): 205–11. DOI: 10.1056/NEJM200101183440308

12. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Туровский А.Б. Стрептококковые заболевания глотки. ПМЖ. 2006; 14 (27): 5–9. [Kriukov A.I., Kunel'skaia N.L., Turovskii A.B. Streptokokkovye zabolevaniia glotki. RMZh. 2006; 14 (27): 5–9 (in Russian).]
13. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP et al. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1981; 1 (3): 239–46. DOI: 10.1177/0272989X8100100304
14. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ* 1998; 158 (1): 75–83.
15. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P et al. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA* 2004; 291 (13): 1587–95. DOI: 10.1001/jama.291.13.1587
16. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (10): e86–102. DOI: 10.1093/cid/cis629
17. Snow V, Mottur-Pilson C, Cooper RJ, Hoffman JR; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine; Centers for Disease Control. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults. *Ann Intern Med* 2001; 134 (6): 506–8. DOI: 10.7326/0003-4819-134-6-200103200-00018
18. Tanz RR, Gerber MA, Rippe J et al. Performance of a rapid antigen-detection test and throat culture in community pediatric offices: implications for management of pharyngitis. *Pediatrics* 2009; 123 (2): 437–44. DOI: 10.1542/peds.2008-0488
19. Cohen JF, Chalumeau M, Levy C et al. Effect of clinical spectrum, inoculum size and physician characteristics on sensitivity of a rapid antigen detection test for group A streptococcal pharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32 (6): 787–93. DOI: 10.1007/s10096-012-1809-1
20. ESCMID Sore Throat Guideline Group, Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C et al. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl. 1): 1–28. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03766.x
21. Отвагин И.В., Соколов Н.С. Диагностика инфекций, вызванных стрептококками группы А. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011; 3 (13): 223–30. [Otvagin I.V., Sokolov N.S. Diagnostika infektsii, vyzvannykh streptokokkami grupy A. Klinicheskaia mikrobiologia i antimikrobnai khimioterapiia. 2011; 3 (13): 223–30 (in Russian).]
22. Chapin KC, Blake P, Wilson CD. Performance characteristics and utilization of rapid antigen test, DNA probe, and culture for detection of group A streptococci in an acute care clinic. *J Clin Microbiol* 2002; 40 (11): 4207–10. DOI: 10.1128/jcm.40.11.4207-4210.2002
23. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD000023. DOI: 10.1002/14651858.CD000023.pub3
24. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. Clinical Mimics: An Emergency Medicine-Focused Review of Streptococcal Pharyngitis Mimics. *J Emerg Med* 2018; 54 (5): 619–29. DOI: 10.1016/j.jemermed.2018.01.031
25. Schachtel BP, Fillingim JM, Thoden WR et al. Sore throat pain in the evaluation of mild analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44 (6): 704–11. DOI: 10.1038/clpt.1988.215
26. Chrubasik S, Beime B, Magora F. Efficacy of a benzocaine lozenge in the treatment of uncomplicated sore throat. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269 (2): 571–7. DOI: 10.1007/s00405-011-1802-9
27. Sadeghirad B, Siemieniuk RAC, Brignardello-Petersen R et al. Corticosteroids for treatment of sore throat: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2017; 358: j3887. DOI: 10.1136/bmj.j3887
28. Sato S, Kuratomi Y, Inokuchi A. Pathological characteristics of the epiglottis relevant to acute epiglottitis. *Auris Nasus Larynx* 2012; 39 (5): 507–11. DOI: 10.1016/j.anl.2011.10.015
29. Савенкова М., Баясинская Г., Бычков В. и др. Острый эпиглоттит у детей (этиопатогенез, диагностика, лечение). Вопросы современной педиатрии. 2008; 7 (5): 91–7. [Savenkova M., Balyasinskaya G., Bychkov V. et al. Acute epiglottitis in children (etiopathogenesis, diagnosis, treatment). *Curr Pediatrics* 2008; 7 (5): 91–7 (in Russian).]
30. Guldfred LA, Lyhne D, Becker BC. Acute epiglottitis: epidemiology, clinical presentation, management and outcome. *J Laryngol Otol* 2008; 122 (8): 818–23. DOI: 10.1017/S00222515107000473
31. Cherry JD. Epiglottitis (supraglottitis). In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 6th. Philadelphia: Saunders, 2009; p. 244.
32. Sobol SE, Zapata S. Epiglottitis and croup. *Otolaryngol Clin North Am* 2008; 41 (3): 551–66, ix. DOI: 10.1016/j.otc.2008.01.012
33. Ноговицына Е.Б. Современные подходы к диагностике и лечению инфекционного мононуклеоза Эпштейна–Барр-вирусной этиологии. Дальневосточный мед. журн. 2016; 3: 40–5. [Nagovitsyna E.B. Modern approaches to diagnostics and treatment of Epstein–Barr virus infectious mononucleosis. *Far East Medical Journal*. 2016; 3: 40–5 (in Russian).]
34. Ebell MH, Call M, Shiholzer J, Gardner J. Does This Patient Have Infectious Mononucleosis? The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA* 2016; 315 (14): 1502–9. DOI: 10.1001/jama.2016.2111
35. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2010; 362 (21): 1993–2000. DOI: 10.1056/NEJMcpr1001116
36. Bartlett A, Williams R, Hilton M. Splenic rupture in infectious mononucleosis: A systematic review of published case reports. *Injury* 2016; 47 (3): 531–8. DOI: 10.1016/j.injury.2015.10.071
37. Львов Н.Д., Мельниченко А.В., Панюкова Е.М., Шестакова И.В. Инфекционный мононуклеоз. Клинические рекомендации. Национальное научное общество инфекционистов, 2014. [Lvov N.D., Melnichenko A.V., Panyukova E.M., Shestakova I.V. Infectious mononucleosis. Clinical guidelines. National Scientific Society of Infectious Diseases, 2014. (in Russian).]
38. Schwartzkopf J. Infectious mononucleosis. *JAAPA* 2018; 31 (11): 52–3. DOI: 10.1097/01.JAA.0000546488.73851.dd
39. Thompson SK, Doerr TD, Hengerer AS. Infectious mononucleosis and corticosteroids: management practices and outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131 (10): 900–4. DOI: 10.1001/archotol.131.10.900
40. Sève P, Lega JC. Maladie de Kawasaki de l'adulte [Kawasaki disease in adult patients]. *Rev Med Interne* 2011; 32 (1): 17–25. DOI: 10.1016/j.revmed.2010.04.006
41. Singh S, Jindal AK, Palaria RK. Diagnosis of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* 2018; 21 (1): 36–44. DOI: 10.1111/1756-185X.1322
42. Волгина С.Я. Синдром Кавасаки у детей (лекция). Вестн. современной клинической медицины. 2013; 6 (3): 86–91. [Volgina S.Ya. Kawasaki syndrome in children (Clinical lecture). The bulletin of contemporary clinical medicine. 2013; 6 (3): 86–91 (in Russian).]
43. Gutteridge DL, Egan DJ. The HIV-Infected Adult Patient In The Emergency Department, The Changing Landscape Of Disease. *Emerg Med Pract* 2016; 18 (2): 1–16.
44. Прынишникова Г.А. Дебютные маски ВИЧ-инфекции. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2016; 2: 24–8. [Pryanishnikova G.A. The debut of the mask HIV. *Sovremennaja terapija v psixiatrii i nevrologii*. 2016; 2: 24–8 (in Russian).]
45. Johannesen KM, Bodtger U. Lemeirre's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. *Infect Drug Resist* 2016; 9: 221–7. DOI: 10.2147/IDR.S95050
46. Михайлов Ю.Х., Михайлова И.В. Синдром Лемьера. Российская оториноларингология. 2015; 6 (79): 103–5. [Michailov Yu.X., Michailova I.V. Lemeirre's syndrome. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2015; 6 (79): 103–5 (in Russian).]
47. Pak S, Cha D, Meyer C et al. Ludwig's Angina. *Cureus* 2017; 9 (8): e1588. DOI: 10.7759/cureus.158
48. Parker E, Mortimore G. Ludwig's angina: a multidisciplinary concern. *Br J Nurs* 2019; 28 (9): 547–51. DOI: 10.12968/bjon.2019.28.9.547
49. Пальчун В.Т., Гуров А.В., Аксенова А.В., Гусева О.А. Дифференциальная диагностика хронического тонзиллита по степени выраженности тонзиллогенной интоксикации организма. Вестн. оториноларингологии. 2015; 80 (5): 8–13. DOI: 10.17116/otorino20158058-13
50. [Pal'chun VT, Gurov AV, Aksenova AV, Guseva OA. Differential diagnostics of chronic tonsillitis based on the severity of manifestations of tonsillogenic intoxication of the organism. *Vestn. otorinolaringologii*. 2015; 80 (5): 8–13. DOI: 10.17116/otorino20158058-13 (in Russian).]
51. Klug TE. Peritonsillar abscess: clinical aspects of microbiology, risk factors, and the association with parapharyngeal abscess. *Dan Med J* 2017; 64 (3): B5333.
52. Kosko J, Casey J. Retropharyngeal and parapharyngeal abscesses: Factors in medical management failure. *Ear Nose Throat J* 2017; 96 (1): E12–E15.
53. Забиров Р.А., Резниченко А.В., Багаутдинов А.А. Заглочные абсцессы у взрослых и их хирургическое лечение. Рос. оториноларингология. 2013; 4 (65): 152–4. [Zabirov R.A., Reznichenko A.V., Bagautdinov A.A. Retropharyngeal abscesses in adults and their surgical treatment. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2013; 4 (65): 152–4 (in Russian).]
54. Свиштушкин В.М., Муштафаев Д.М. Паратонзиллит, тонзиллогенный сепсис: особенности патогенеза, клиническая картина и современные представления о лечении. Вестн. оториноларингологии. 2013; 78 (3): 29–34. [Svistushkin VM, Mustafaev DM. Parapharyngitis, tonsillogenic sepsis: peculiarities of pathogenesis, clinical picture, and modern approaches to the treatment. *Vestn. otorinolaringologii*. 2013; 78 (3): 29–34 (in Russian).]
55. Ruppert SD, Fay VP. Pharyngitis: soothing the sore throat. *Nurse Pract* 2015; 40 (7): 18–26. DOI: 10.1097/01.NPR.0000466498.57296.60
56. Дербенева М.Л., Гусева А.Л. Острые респираторные вирусные заболевания: современные подходы к диагностике и лечению. Мед. совет. 2019; 20: 32–7. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-20-32-37 [Derbeneva M.L., Guseva A.L. Acute respiratory viral diseases: modern approaches to the diagnosis and treatment. *Med. sovet*. 2019; 20: 32–7. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-20-32-37 (in Russian).]
57. Ляшенко Ю.И. Руководство по инфекционным болезням. СПб.: Фолиант, 2003. (in Russian). [Lyashenko Yu.I. Guidelines for Infectious Diseases. Saint Petersburg: Foliant, 2003. (in Russian).]
58. Финогеев Ю.П., Павлович Д.А., Захаренко С.М., Крумголт В.Ф. Острые тонзиллиты у инфекционных больных. Журнал инфектологии. 2011; 4 (3): 84–91. [Finogeev Yu.P., Pavlovich D.A., Zakharenko S.M., Krumgolts V.F. Acute tonsillitis at infectious patients. *Zhurnal infekologii*. 2011; 4 (3): 84–91 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Гусева Александра Леонидовна – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: alexandra.guseva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7988-4229

Левина Юлия Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: jlevina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1589-5623

Дербенева Мария Львовна – канд. мед. наук, врач-оториноларинголог, ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова». E-mail: milderbeneva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8184-7312

Aleksandra L. Guseva – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: alexandra.guseva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7988-4229

Julia V. Levina – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: jlevina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1589-5623

Maria L. Derbeneva – Cand. Sci. (Med.), Pirogov City Clinical Hospital №1. E-mail: milderbeneva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8184-7312

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.11.2020

Выбор эффективной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях глотки

С.В. Морозова[✉], Е.С. Щенникова

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

[✉]doctormorozova@mail.ru

Аннотация

Боль как характерный признак инфекционно-воспалительных заболеваний глотки относится к наиболее частым причинам амбулаторного обращения к врачам-оториноларингологам, терапевтам и педиатрам. При тонзиллофарингите боль обусловлена локальными факторами, поэтому особое значение имеет местная терапия, как противовоспалительная, так и обезболивающая. Тем не менее по данным литературы в подавляющем большинстве случаев назначается системная антибактериальная терапия. Однако известно, что по современным представлениям системная антибактериальная терапия должна назначаться строго по показаниям, так как чаще всего встречается вирусная этиология. В связи с этим симптоматическое лечение является терапией первой линии для лечения боли в горле. Наиболее эффективными с этой точки зрения являются нестероидные противовоспалительные препараты. В свою очередь, по данным большого количества исследований, препарат ОКИ показал свою эффективность в купировании симптомов, не приводя при этом к развитию выраженных побочных эффектов.

Ключевые слова: боль в горле, тонзиллофарингит, кетопрофена лизиновая соль.

Для цитирования: Морозова С.В., Щенникова Е.С. Выбор эффективной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях глотки. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 21–24. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200411

Review

The choice of effective treatment for infectious and inflammatory diseases of the pharynx

Svetlana V. Morozova[✉], Ekaterina S. Shchennikova

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

[✉]doctormorozova@mail.ru

Abstract

Sore throat is one of the most common patients' complaints at outpatient appointments in otorhinolaryngologists, general practitioners', and pediatrics' practice. Pain in tonsillopharyngitis is due to local factors, so local treatment plays an overwhelming role either for anti-inflammatory or painkilling effects. Nevertheless systemic antibacterial treatment is widespread during this pathology. But since this condition is usually caused by the viral infection, systemic antibiotic therapy should be prescribed strictly according to indications. Thereby, symptomatic treatment is the first line treatment that should be used in the patients with sore throat. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are considered to be the most effective in that condition. According to the results of the number of studies, OKI is shown to be safe and effective against the symptoms of sore throat.

Key words: sore throat, tonsillopharyngitis, ketoprofen lysine salt.

For citation: Morozova S.V., Shchennikova E.S. The choice of effective treatment for infectious and inflammatory diseases of the pharynx. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 21–24. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200411

Инфекционно-воспалительные заболевания глотки очень распространены в популяции. Социально-экономическая значимость болезни обоснована тем, что большинство зафиксированных случаев инфекционно-воспалительных заболеваний глотки приходится на людей в возрасте от 6 до 25 лет. Для данной патологии характерна сезонность с пиком заболеваемости в осенне-зимний период. Верхние дыхательные пути являются первыми на пути к обнаружению множества патогенов, поэтому они должны обеспечивать локальную защиту организма. При выходе из строя защитных механизмов (общее охлаждение тела или местное переохлаждение глотки; раздражение слизистой оболочки задней стенки глотки патологическими выделениями, курение и т.д.) возникает воспалительная реакция. В слизистой оболочке глотки, лимфоидных элементах происходят начальные стадии иммунного ответа – распознавание антигенов чужеродных микроорганизмов и их представление клеткам иммунной системы. Наравне с реализацией иммунной функции слизистая оболочка глотки является надежным барьером, препятствующим проникновению в организм всевозможных возбудителей. Данная задача выполняется за счет секреции лизоцима и лактоферрина с бактерицидными свойствами, а также продукции секреторного иммуноглобулина А. Также важно наличие сопутствующей патологии, приводящей к снижению барьерных свойств слизистой оболочки. Вероятность развития воспаления слизистой оболочки выше у пациентов с хро-

нической патологией носа и придаточных пазух носа, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, дисбактериозом кишечника и др. [1].

В практике оториноларинголога болевой симптом был и остается чрезвычайно актуальным. Инфекционно-воспалительные заболевания глотки сопровождаются выраженной болью и являются одной из наиболее частых причин обращения к врачу. При легкой форме патологии местные симптомы преобладают над общими и обусловлены обширной иннервацией глотки. Чувствительная, двигательная и вегетативная иннервация осуществляются из глоточного сплетения, которое состоит из ветвей блуждающего и языкоглоточного нервов и симпатических волокон верхнего шейного ганглия. Чувствительная иннервация глотки в основном обеспечивается языкоглоточным нервом, но имеются нервные связи со второй ветвью тройничного нерва в области глоточных устьев слуховых труб. Богатство нервных связей объясняет вероятность иррадиации боли при патологии глотки в ухо, нижнюю челюсть и другие анатомические области. К местным симптомам относятся ощущения «першения» либо «саднения» в горле, боль, которая усиливается при глотании. Обычно боль в горле двусторонняя, симметричная, и при вовлечении в процесс бокового валика глотки или при реактивном отеке паратонзиллярной клетчатки симптомы с одной стороны более выражены. Общие симптомы – головная боль, слабость, лихорадка, – как правило, выражены умеренно. Боль в горле негативным образом

влияет на качество жизни человека. Интенсивность боли бывает различна и определяется не только тяжестью заболевания, но и индивидуальными особенностями пациента. По происхождению боль служит сигналом опасности и расстройству в организме, в ЛОР-практике боль в горле является симптомом заболевания, возникающим при повреждении тканей вследствие воспаления или травматизации [2–4].

Согласно данным литературы, в 80% случаев причиной воспалений в глотке является вирусная инфекция: аденовирус – 47,1%, энтеровирус – 40,5%, риновирус – 38%, бокавирус – 29,8%, метапневмовирус – 17,4%, респираторно-синцитиальный вирус – 15,7% [5]. Остальные 15% приходится на бактериальную природу, основными возбудителями являются *Streptococcus*, чаще всего *Streptococcus pyogenes*, реже *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и др. При этом, по данным исследования, проведенного в Пакистане, лишь в 4,3% случаев выявлена бактериальная природа воспаления глотки, в остальных случаях установлена вирусная природа [4]. В оставшихся 5% причиной боли в горле являются грибковое поражение, воздействие физического или химического раздражителя, например, гастроэзофагеальный рефлюкс, табачный дым, повреждение слизистой оболочки назогастральным зондом [6].

Несмотря на преобладающую вирусную этиологию, в разных странах назначают антибактериальные препараты [7]. Неправильное использование антибактериальных препаратов способствует развитию антибиотикорезистентности и отсутствию положительного результата от терапии [8, 9]. При грибковых поражениях антибактериальная терапия может ухудшить течение заболевания. Согласно исследованию, проведенному в Испании, в 75,5% случаев острого тонзиллофарингита назначена системная антибактериальная терапия, несмотря на то, что бактериальная природа встречается редко. Авторы пришли к выводу, что в 56% случаев назначение данной терапии необоснованно [10]. По мнению большого числа авторов, назначение антибактериальной терапии рекомендуется только после подтверждения бактериальной природы воспаления.

При легкой форме патологии местные симптомы преобладают над общими. В связи с этим симптоматическое лечение является терапией первой линии для лечения боли в горле [11, 12]. Преимущество местного лечения заключается в целенаправленной доставке препарата к очагу воспаления при отсутствии или минимальном системном влиянии, снижении риска выделения резистентных штаммов нормальной микрофлоры, и сводится к минимуму влияние на микрофлору человека [13, 14].

Лечение воспалительных заболеваний глотки предполагает исключение раздражающей пищи, газированных напитков, применение препаратов с противовоспалительным, анальгезирующим, антибактериальным, иммунокорректирующим действием: местных иммунокорректирующих вакцин, местных антисептиков и противоотечных средств. Антибактериальную терапию следует назначать только при стрептококковом тонзиллофарингите, при соблюдении адекватного режима дозирования и продолжительности терапии. Важным звеном в комплексе лечебных мероприятий следует считать симптоматическую терапию, которая направлена на нормализацию температуры тела, снятие боли и воспаления, восстановление общего состояния пациента и работоспособности.

Ряд местных антисептических препаратов обладает раздражающим действием и высокой аллергенностью. К этим препаратам относятся следующие группы: сульфаниламиды, содержащие производные йода, прополис. Пациентам с аллергией на пыльцу растений противопоказано применение препаратов, содержащих эфирные масла и растительные антисептики [15].

Для купирования симптомов при воспалительных заболеваниях или в послеоперационном периоде, для которого

характерны реактивные явления, используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Помимо системного применения, НПВП хорошо себя зарекомендовали в качестве местных лекарственных форм. Они выпускаются в виде спреев, таблеток для рассасывания или растворов для полоскания. Принимая во внимание знание патогенеза, оптимальным выбором при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний глотки будет назначение монопрепарата, сочетающего противовоспалительное и обезболивающее действие, а в качестве дополнительного эффекта – отсутствие токсического и местно-раздражающего воздействия.

Представителем препаратов для симптоматической терапии боли в горле является препарат ОКИ, выпускаемый как в системной форме для приема per os, так и в местной форме раствора для полоскания. Основным действующим веществом ОКИ является кетопрофена лизиновая соль. Кетопрофен – мощное противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее средство, относящееся к классу производных пропионовой кислоты. Он синтезирован в 1967 г. Соединение кетопрофена с аминокислотой лизин привело к повышению эффективности действующего вещества и снижению нежелательных эффектов. Возникновение боли при воспалительных процессах связано с образованием в месте воспаления простагландинов, которые раздражают болевые рецепторы и вызывают субъективное ощущение боли. Исследования подтверждают эффективность применения ОКИ для симптоматического лечения боли в горле [16]. Механизм действия основан на сбалансированном неселективном ингибировании активности ферментов циклооксигеназы-1 и 2, что приводит к снижению образования предшественников простагландинов – эндопероксидов, за счет этого начинается терапевтический эффект. Благодаря сочетанию кетопрофена с лизином, за счет ускорения абсорбции достигаются лучшая эффективность препарата и более ранний терапевтический эффект. При приеме кетопрофена максимальная концентрация вещества в крови достигается через 60 мин, а при приеме ОКИ – уже через 15 мин.

Кетопрофена лизиновая соль характеризуется нейтральным рН, противодействует окислительному стрессу, вызванному НПВП, и регулирует уровень гастропротекторных белков. Лизин поддерживает целостность барьера слизистой оболочки желудка, поэтому препарат практически не вызывает гастропатий и отличается безопасностью. Также, по сравнению с обычным кетопрофеном, его переносимость лучше в 1,6 раза [17–19].

Высокая тропность к лимфоидной ткани глотки позволяет препарату быстро накапливаться в эффективной концентрации в очаге воспаления. При полоскании раствором ОКИ необходимое количество противовоспалительного средства достигается в тканях миндалин. Это быстрый и надежный способ купировать симптомы воспаления.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 97 детей в возрасте от 6 до 12 лет с диагнозом «тонзиллофарингит» сравнивали действие лизиновой соли кетопрофена и парацетамола. По полученным данным, кетопрофена лизиновая соль и парацетамол значительно эффективнее, чем плацебо, в снижении боли в горле, однако наиболее ранний и более длительный обезболивающий эффект отмечен у лизиновой соли кетопрофена (55%), чем у парацетамола (44%) [20].

В послеоперационном периоде тонзиллэктомии боль часто является единственным симптомом. Причиной ее возникновения являются обширная раневая поверхность в тонзиллярных нишах, инфильтрация и отек небных дужек. В исследовании, проведенное в России, включены 120 детей после радиоволновой тонзиллотомии с последующей симптоматической терапией в раннем послеоперационном периоде с применением различных НПВП в возрасте от 6 до

ОКИ – комплексный подход к устранению боли и воспаления^{1,2}

18 лет. Пациенты 1-й группы получали лечение лизиновой солью кетопрофена в виде раствора для приема внутрь с жалобами на сильную боль в горле, пациенты 2-й группы – курс терапии лизиновой солью кетопрофена перорально 3 раза в день в течение 3 дней после операции, пациенты 3-й группы – ибупрофен перорально до 3 раз в сутки при возникновении жалоб на сильную боль в горле, пациенты 4-й группы – раствор лизиновой соли кетопрофена в виде раствора для местного применения 2 раза в день в течение 3 дней после операции. Результаты анализа с использованием визуальной аналоговой шкалы показали, что снижение интенсивности боли в течение 24 ч после операции было значительно более выраженным у пациентов 2-й группы по сравнению с таковыми в 3 других группах ($p < 0,05$). Можно сделать вывод, что курс терапии с применением лизиновой соли кетопрофена для приема внутрь в начальный период после операции с применением радиоволновой небной тонзиллотомии имеет ряд преимуществ перед однократным приемом аналогичного препарата (чтобы облегчить сильную боль в горле), сиропа ибупрофена или раствора лизиновой соли кетопрофена путем полоскания горла. Помимо этого, при применении кетопрофена лизиновой соли отметили уменьшение частоты жалоб на тошноту и рвоту в 1-е сутки после операции [21].

При сравнительном анализе различных исследований при оценке времени развития анальгетического эффекта у нимесулида, ибупрофена, парацетамола, кетопрофена и препарата ОКИ самый быстрый эффект отмечен у ОКИ – 15–20 мин [22].

На основании ряда исследований можно рекомендовать применять препарат ОКИ при острых и хронических воспалительных заболеваниях слизистой оболочки полости рта. Обезболивающее и противовоспалительное действие лизиновой соли кетопрофена также широко применяется в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (хирургические вмешательства в полости рта, удаление зубов, удаление зубного камня).

ОКИ имеет различные формы выпуска, применяемые при ЛОР-патологии – гранулы для приготовления раствора для приема внутрь и раствор для полоскания. Удобство жидких пероральных форм обеспечивает комфорт пациенту и повышает комплаентность терапии. Для приема внутрь взрослым и детям старше 14 лет следует применять разовую дозу 80 мг 3 раза в сутки. Детям в возрасте 6–14 лет и пожилым рекомендуется употреблять 1/2 дозы – 40 мг. Местно препарат применяют в виде раствора для полоскания по 10 мл препарата на 100 мл воды 2 раза в день. Улучшенный профиль безопасности ОКИ раствора для полоскания и отсутствие взаимодействия с другими препаратами делают возможным его применение и в составе комбинированной терапии, например, совместно с антисептиками. Из системных форм кетопрофена ОКИ – это единственный препарат, разрешенный к применению в педиатрической практике у детей с 6 лет.

Таким образом, ОКИ (лизиновая соль кетопрофена) представляет собой эффективный, быстродействующий и хорошо переносимый препарат для лечения пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями глотки, сопровождающимися болью в горле, у взрослых и детей в возрасте старше 6 лет.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Козлов С.Н., Страчунский Л.С., Рачина С.А. Фармакотерапия острого тонзиллофарингита в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. Терапевтический архив. 2004; 76 (5): 45–51.

Для ваших пациентов с тонзиллитом и фарингитом³

ОКИ раствор местно

- в 6 раз эффективнее бензидамина гидрохлорида уменьшает боль⁴
- не взаимодействует с другими препаратами, такими как антисептики¹

Полоскать 2 раза в день – по 10 мл раствора на 100 мл воды¹



ОКИ гранулы системно

- в 4 раза эффективнее ибупрофена снижают боль после тонзиллотомии⁵
- разрешены к применению с 6 лет²

Детям с 6 до 14 лет – по 1/2 саше;
взрослым и детям с 14 лет – по 1/2 - 1 саше до 3 раз в день²

1. Инструкция по применению препарата ОКИ раствор для полоскания.
2. Инструкция по применению препарата ОКИ гранулы.
3. Карпова Е.П. и соавт. Синдром боли в горле в педиатрической практике. – М., 2019.
4. Lauritano et al. Minerva Stomatol 2000; 49 (11–12): 561–568.
5. Карпова Е.П. и соавт. Вестник оториноларингологии. –2017, -Том 82.-№5.-С. 48-51.

Информация предназначена для сотрудников системы здравоохранения. Необходимо ознакомиться с полным текстом инструкций к препаратам.



www.oki-rastvor.ru | www.cscpharma.ru

- [Kozlov S.N., Strachunskii L.S., Rachina S.A. Pharmacotherapy of acute tonsillopharyngitis in outpatient practice: results of a multicenter pharmacoepidemiological study. *Therapeutic Archive*. 2004; 76 (5): 45–51 (in Russian).]
- Kenealy T. Sore throat. *BMJ Clin Evid* 2011; 2011: 1509.
 - Бабиак В.И., Говорухин М.И., Митрофанов В.В. Некоторые психологические аспекты проблемы «качества жизни человека». *Рос. оториноларингология*. 2004; 1 (8): 3–6. [Babiak V.I., Govorukhin M.I., Mitrofanov V.V. Nekotorye psikhologicheskie aspekty problemy "kachestva zhizni cheloveka". *Ros. otorinolaringologiya*. 2004; 1 (8): 3–6 (in Russian).]
 - Stephenson KN. Acute and chronic pharyngitis across the lifespan. *Lippincott's Prim Care Pract* 2000; 4 (5): 471–89.
 - Hsieh TH, Chen PY, Huang FL et al. Are empiric antibiotics for acute exudative tonsillitis needed in children? *J Microbiol Immunol Infect* 2011; 44: 328–32.
 - Kenealy T. Sore throat. *BMJ Clin Evid* 2014; 2014: 1509.
 - Palla AH, Khan RA, Gilani AH, Marra F. Over prescription of antibiotics for adult pharyngitis is prevalent in developing countries but can be reduced using McIsaac modification of Centor scores: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med* 2012; 12: 70.
 - Sun L, Klein EY, Laxminarayan R. Seasonality and temporal correlation between community antibiotic use and resistance in the United States. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (5): 687–94.
 - National Institute for Health and Clinical Excellence. Respiratory tract infections – antibiotic prescribing. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008; 2008. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG69FullGuideline.pdf>
 - González Fernández N, Herrero-Morín JD, Solís Sánchez G et al. Variability of antibiotic treatment in paediatric acute pharyngotonsillitis in Asturias, Spain. *Arch Argent Pediatr* 2012; 110 (3): 207–13.
 - Pignatari AC. The inappropriate use of antibiotics in upper respiratory tract infections: It is time for action. *Braz J Otorhinolaryngol* 2016; 82 (2).
 - Giraldi G, Montesano M, Frati P et al. Healthcare-Associated Infections Due to Multidrug-Resistant Organisms: a Surveillance Study on Extra Hospital Stay and Direct Costs. *Curr Pharm Biotechnol* 2019; 20 (8): 643–52.
 - ESCMID Sore Throat Guideline Group. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (1): 1–28.
 - Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Туровский А.Б., Изотова Г.Н. Тонзиллофарингиты: диагностика и лечение. Справочник поликлинического врача. 2007; 5 (1): 38–42. [Kriukov A.I., Kune'skaia N.L., Turovskii A.B., Izotova G.N. Tonsillopharyngitis: diagnosis and treatment. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2007; 5 (1): 38–42 (in Russian).]
 - Лучшева Ю.В., Изотова Г.Н. Местная терапия при фарингите. *ПМЖ*. 2011; 19 (6): 20–3. [Luchsheva Yu.V., Izotova G.N. Mestnaia terapiia pri faringite. *RMZh*. 2011; 19 (6): 20–3 (in Russian).]
 - Natale F, de' Lorenzi C. Efficacy and tolerability of ketoprofen lysine salt in oropharyngeal solution in inflammatory pathologies of oral cavity. *Minerva Stomatol* 1997; 46 (5): 273–8.
 - García Rodríguez LA. Variability in risk of gastrointestinal complications with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 104 (3A): 30–4; 41–2.
 - Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J* 2006; 27 (14): 1657–63.
 - Brandolini L, d'Angelo M, Antonosante A et al. Differential protein modulation by ketoprofen and ibuprofen underlines different cellular response by gastric epithelium. *J Cell Physiol* 2018; 233 (3): 2304–12.
 - Ruperto N, Carozzino L et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paracetamol and ketoprofen lysine salt for pain control in children with pharyngotonsillitis cared by family pediatricians. *Ital J Pediatr* 2011; 37: 48.
 - Карпова Е.П., Тулулов Д.А., Федотов Ф.А. Использование нестероидных противовоспалительных средств для купирования болевого синдрома после тонзиллотомии у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2017; 82 (5): 48–51. [Karpova E.P., Tulupov D.A., Fedotov F.A. Ispol'zovanie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv dlia kupirovaniia bolevoego sindroma posle tonzillotomii u detei. *Vestnik otorinolaringologii*. 2017; 82 (5): 48–51 (in Russian).]
 - D'Arienzo et al. Ketoprofen lysine: ketoprofen serum levels and analgesic activity. *Drugs Exp Clin Res* 1984; 10: 863–6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Морозова Светлана Вячеславовна – д-р мед. наук, проф., каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: doctormorozova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1458-6279

Щеникова Екатерина Сергеевна – аспирант каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: katt-she@yandex.ru

Svetlana V. Morozova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: doctormorozova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1458-6279

Ekaterina S. Shchennikova – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: katt-she@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.11.2020

О тактике лечения острого риносинусита у взрослых пациентов, включая беременных женщин, в период растущей антибиотикорезистентности

А.Ю. Овчинников[✉], Н.А. Мирошниченко, Ю.О. Николаева

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
✉lorent1@mail.ru

Аннотация

Согласно отчетам весьма значимого согласительного документа – EPOS 2020, а также Центров по контролю и предупреждению заболеваний США, лечение риносинуситов является проблемой, не теряющей свою актуальность в течение многих лет. В настоящее время активно рассматривается использование фитопрепаратов в качестве вспомогательной или альтернативной терапии в лечении пациентов с данным диагнозом. Синупрет является известным, безопасным и эффективным растительным лекарственным препаратом, используемым для лечения заболеваний полости носа. В связи с этим на кафедре оториноларингологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» было проведено наблюдательное исследование, целью которого явилась оценка эффективности и переносимости препарата Синупрет в составе комплексной терапии у пациентов с острым риносинуситом. В исследовании приняли участие 52 человека, разных по полу и возрасту, в том числе 11 беременных женщин. Оценка происходила по ряду объективных и субъективных проявлений заболевания, а также объективными методами обследования. В итоге были получены результаты, свидетельствующие о быстром купировании субъективных и объективных симптомов, а также возможности клинического излечения заболевания без применения антибактериальной терапии.

Ключевые слова: риносинусит, антибиотикорезистентность, беременность, вспомогательная терапия, альтернативная терапия, фитотерапия, Синупрет.

Для цитирования: Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Николаева Ю.О. О тактике лечения острого риносинусита у взрослых пациентов, включая беременных женщин, в период растущей антибиотикорезистентности. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 25–30. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200204

Original Article

About treatment tactics for acute rhinosinusitis in adult patients, including pregnant women, during the period of accelerating antibiotic resistance

Andrei Iu. Ovchinnikov[✉], Nina A. Miroshnichenko, Yuliia O. Nikolaeva

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
✉lorent1@mail.ru

Abstract

Treatment of rhinosinusitis is still actual problem according to the reports of European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 and Centers for Disease Control and Prevention. A lot of scientific evidence suggests that herbal medicine may be helpful as an adjuvant or alternative treatment in patients with such diagnosis. Using herbal product Sinupret in therapy of diseases of upper respiratory tract is well-known, safe and effective. Concerning stated above at the Otorhinolaryngology department of Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry observational study was carried out to evaluate efficacy and tolerability of Sinupret in complex therapy of rhinosinusitis. The study involved 52 patients of different sex and age, including 11 pregnant women. The assessment was made by several objective and subjective manifestations of the disease, as well as objective examination methods. As a result, herbal drug Sinupret have proven effective in acute rhinosinusitis.

Key words: rhinosinusitis, antibiotic resistance, pregnancy, adjuvant treatment, alternative treatment, herbal drug, Sinupret.

For citation: Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A., Nikolaeva Yu.O. About treatment tactics for acute rhinosinusitis in adult patients, including pregnant women, during the period of accelerating antibiotic resistance. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 25–30. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200204

Актуальность

Отчет EPOS за 2020 г. указывает, что 18–20% всех случаев обращения в первичное звено здравоохранения связаны с подтвержденными случаями риносинусита (18%) или подозрением на него (1–2%) [1]. В то же время, согласно отчету Центров по контролю и предупреждению заболеваний США, в США ежегодно более 2,8 млн человек страдают устойчивыми к антибиотикам инфекциями, в результате которых умирают более 35 тыс. человек.

В связи с распространенностью риносинуситов и относительно высокой устойчивостью к лечению в последние годы важную роль играют вспомогательные вещества, назначаемые к основному фармакологическому и хирургическому лечению. На сегодняшний день фитотерапия является дополнением, а иногда и альтернативой в лечении острого и обострений хронического риносинусита у многих категорий пациентов. EPOS 2020 отмечает преимущества использования веществ природного происхождения у пациентов с данными диагнозами, позволяющими сократить количество или длительность применения антибактериальной терапии (АБТ).

Синупрет (Bionogica SE, Германия) – препарат, используемый для восстановления и поддержки физиологической активности слизистой оболочки (СО) в околоносовых пазухах [2]. Синупрет содержит экстракты из частей 5 лекарственных растений: корень горечавки, трава вербены и щавеля, цветки первоцвета и бузины. Синупрет доказал свою эффективность в клинических испытаниях в лечении риносинуситов у детей и взрослых. В основном этот фитопрепарат применяется для лечения риносинусита и сопутствующей ему патологии, хотя в литературе указывается также на возможность использования Синупрета для лечения других острых и хронических воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей.

Различные исследования были проведены в отношении свойств и функций препарата Синупрет. Например, оценивался эффект воздействия на микроорганизмы, связанные с риносинуситами. В результате исследований было обнаружено, что Синупрет наиболее эффективен против *Staphylococcus aureus*, включая метициллинрезистентный золотистый стафилококк, и *Streptococcus pyogenes*, хотя также подавляет и другие грамположительные и грамотрицатель-

Распределение пациентов по полу и возрасту							
Пол	Возраст, лет						Итого
	<20	21–30	31–40	41–50	51–60	>60	
Женщины	1	3	7	8	2	2	23
Беременные женщины	–	4	6	1	–	–	11
Мужчины	2	6	5	2	3	–	18
Всего	3	13	18	11	5	2	52

ные бактерии [3]. Также *in vitro* оценивалась противовирусная активность Синупрета, и было обнаружено, что он воздействует на многие вирусы, однако наиболее активно вызывает ингибирование вирусов парагриппа человека типа 1 и респираторного синцитиального вируса [4].

Использование Синупрета в таблетированной форме после обязательной консультации врача также возможно и во время беременности, поскольку токсичность данного препарата считается очень низкой. Исследования, проведенные на крысах и кроликах, показали, что острое токсическое воздействие препарата не достигается даже при введении дозы в 60–100 раз выше рекомендуемой для человека. В тестах на хроническую токсичность при пероральном введении до 1000 мг/кг в день у крыс не было отмечено каких-либо клинических нарушений, изменений массы тела или потребления пищи. Ни одно животное не погибло во время исследования [5]. В тестах на репродуктивную токсичность не было негативных последствий для беременных крыс или их потомства. Высокие дозы Синупрета во время органогенеза не вызывали токсичности для эмбрионов или плодов крыс [6]. Также *in vivo* была проверена мутагенность Синупрета. Результаты показали, что Синупрет не оказывает мутагенного воздействия и не содержит канцерогенных веществ [7, 8].

Даже не зная результатов подобных исследований, беременные гораздо больше доверяют фитотерапии и склонны отдать ей предпочтение перед любыми другими лекарственными препаратами. Это еще одно свидетельство в пользу Синупрета, поскольку приверженность данному виду средств повышает комплаентность пациенток и их уверенность в успехе лечения, что очень важно в подходе к такой деликатной группе населения.

Среди пациентов, принимающих Синупрет, сообщаемые крайне редкие (1 случай на 1 млн назначений) побочные эффекты включают желудочно-кишечные расстройства и реакции гиперчувствительности.

Цель исследования. Учитывая изложенное, на кафедре оториноларингологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» проведено наблюдательное исследование, целью которого была оценка эффективности и переносимости препарата Синупрет в составе комплексной терапии у пациентов с острым риносинуситом.

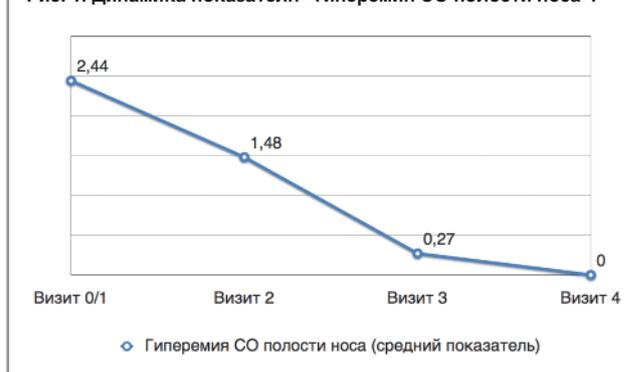
Материалы и методы

Под наблюдением находились 52 пациента (женщин – 34, мужчин – 18) в возрасте от 18 до 56 лет, в том числе 11 женщин на разных сроках беременности, с диагнозом «острый риносинусит», подтвержденными клинико-анамнестическими данными и результатами лабораторно-инструментальных методов исследования (см. таблицу).

Предварительное обследование пациентов с целью решения вопроса о возможности включения их в исследование не выходило за рамки стандартного ЛОР-осмотра и включало сбор жалоб и анамнеза заболевания, оценку субъективных и объективных данных о состоянии пациента, рентгенологическое или ультразвуковое исследование пазух.

Всем пациентам была назначена комплексная терапия, включавшая применение изотонических растворов мор-

Рис. 1. Динамика показателя «гиперемия СО полости носа».

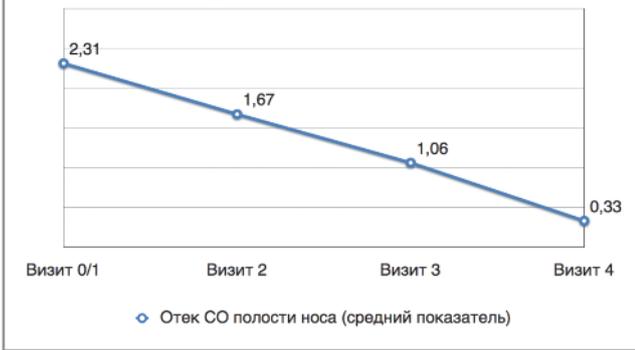


ской воды, препаратов серебра, топических деконгестантов, интраназальных глюкокортикостероидов, системной противовирусной терапии в индивидуально подобранном сочетании. Также всем пациентам в схему лечения был включен Синупрет в таблетках (2 таблетки) или каплях (50 капель) 3 раза в день за 30 мин до еды в течение 14 дней. Дальнейшее назначение АБТ понадобилось лишь 4 (7%) пациентам.

В исследование были включены 58 пациентов с установленным диагнозом «риносинусит». В ходе работы были исключены пациенты, состояние которых потребовало назначения антибиотиков – 4 (7%), а также некомплаентные пациенты – 1 (2%) и пациенты, отозвавшие согласие на участие в исследовании 1 (2%). Остальные 52 (89%) пациента, представленные в таблице и учтенные в статистической обработке данных, завершили лечение, соблюдали условия исследования и достигли клинического излечения без применения АБТ. Таким образом, в анализ данных были включены только пациенты, полностью завершившие участие в исследовании согласно протоколу.

Эффективность проводимого лечения оценивалась на 3, 7 и 14-е сутки и определялась по степени уменьшения субъективных и объективных симптомов острого риносинусита по сравнению с днем обращения в центр. Дополнительно на 2, 5 и 9-е сутки выполнялись телефонные звонки для контроля самочувствия, появления нежелательных явлений и возможных изменений сопутствующей терапии пациентов. Объективные симптомы оценивались по 4-балльной системе, где 0 означает «отсутствие симптома», а 3 – «очень сильная выраженность симптома». Для оценки субъективных симптомов была использована стандартная визуальная аналоговая шкала (ВАШ), на одном конце которой обозначалось отсутствие симптома, на другом – «очень сильная выраженность симптома», с итоговой оценкой признака в балльной системе от 0 до 9, где 0 баллов – отсутствие признака, 1–3 – умеренное проявление, 4–6 – сильное, 7–9 – очень сильное. Субъективные симптомы (заложенность носа, насморк, головная боль, ощущение стекания по задней стенке глотки, ощущение распирания) самостоятельно оценивал пациент, в то же время объективные симптомы (отечность и гиперемия СО полости носа, наличие отделяемого в полости носа и на задней стенке глотки) оценивались доктором. Объективные

Рис. 2. Динамика показателя «отечность СО полости носа».



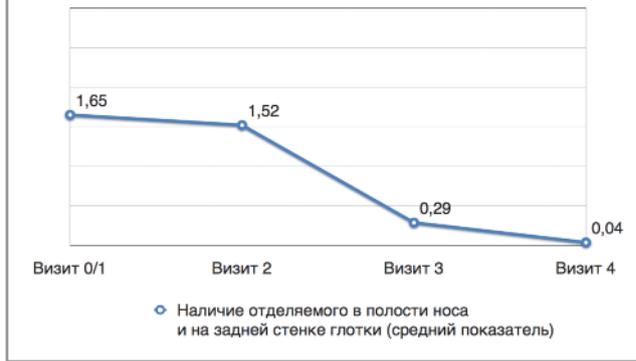
методы оценки состояния больного: рентгенография (до начала лечения и через 30 дней) или ультразвуковое исследование околоносовых пазух (до начала лечения, через 7, 14 и 30 дней).

Итоговая эффективность лечения была оценена через 14 сут.

Результаты

В результате исследования были получены данные, показывающие уменьшение после 3 сут лечения субъективных ощущений острого риносинусита, а также объективных симптомов, оцениваемых в баллах. Часть пациентов уже на 7-е сутки отмечали свое состояние как удовлетворительное; у 4 (7%) пациентов отмечалось ухудшение состояния, в связи с чем им потребовалось назначение АБТ и они были исключены из исследования. К 14-му дню лечения все остальные пациенты достигли излечения без применения АБТ.

Рис. 3. Динамика показателя «наличие отделяемого в полости носа и на задней стенке глотки».



Динамика объективной оценки терапии у исследуемых больных по показателям

Изменения объективных показателей симптомов заболевания показаны на рис. 1–3 с поясняющим текстом после каждого графика.

Гиперемия СО на визите 1 у 27 пациентов оценивалась максимальными 3 баллами, у 21 пациента – 2 балла и у 4 – 1 балл.

На визите 2 у 3 пациентов сохранялась гиперемия на уровне 3-балльной оценки; у 19 пациентов было отмечено умеренное проявление признака – 2 балла; у 30 пациентов остаточные легкие проявления – 1 балл; у 2 пациентов – 0 баллов.

На визите 3 очень сильная гиперемия СО полости носа не отмечалась ни у одного из пациентов (положительная динамика), однако сильное проявление признака сохраня-



При затяжном насморке и риносинусите

Растительный лекарственный препарат

Синупрет®

- Способствует устранению заложенности носа
- Обладает противовирусным действием
- Предупреждает развитие осложнений



РУ: П N014247/01 от 28.03.2007;
П N014247/02 от 28.03.2007



Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru

* Синупрет® (капли) – для взрослых и детей с 2-х лет;
Синупрет® (таблетки) – для взрослых и детей старше 6 лет

РЕКЛАМА





лось у 5 пациентов – 2 балла; у 4 пациентов СО была ярко-розовой (умеренное проявление признака) – 1 балл; у 43 пациентов признак купировался – 0 баллов.

На визите 4 у всех пациентов СО полости носа была бледно-розовой (0 баллов).

Отечность на визите 1 у 25 пациентов была оценена как очень сильная – 3 балла; у 19 пациентов была выявлена сильная отечность – 2 балла; у 7 – умеренная – 1 балл; у 1 – признак отсутствовал – 0 баллов.

На визите 2 у 14 пациентов сохранялась очень сильная отечность – 3 балла; у 13 отечность была расценена как сильная – 2 балла; у 19 – умеренная – 1 балл; у 6 состояние купировалось – 0 баллов.

На визите 3 у 5 пациентов отмечалась положительная динамика, однако отечность сохранялась как очень сильная – 3 балла; у 11 пациентов – сильная (2 балла); у 18 снизилась до умеренного уровня – 1 балл; у 18 признак отсутствовал – 0 баллов.

На визите 4 3 балла не были зафиксированы ни у одного пациента; сильная отечность сохранялась у 4 пациентов – 2 балла; у 9 пациентов отечность была оценена как умеренная – 1 балл; у 36 пациентов – 0 баллов.

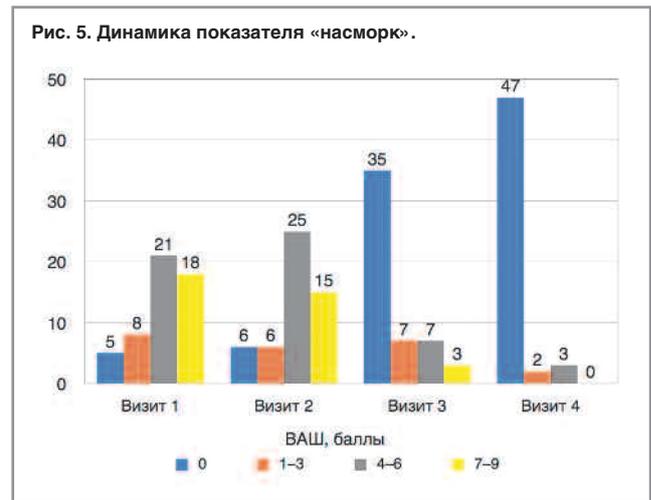
Очень большое количество отделяемого из полости носа и по задней стенке глотки на визите 1 отмечалось у 10 пациентов – 3 балла; у 17 пациентов было выявлено большое количество отделяемого – 2 балла; у 22 – умеренное (1 балл); у 3 пациентов данный признак отсутствовал – 0 баллов.

На визите 2 у части пациентов признак уменьшился, но у другой части, наоборот, усилился, и, таким образом, у 12 пациентов определялось очень большое количество отделяемого – 3 балла; у 15 количество отделяемого было расценено как сильное – 2 балла; у 13 – умеренное (1 балл); у 12 состояние купировалось – 0 баллов.

Увеличение количества отделяемого не было расценено как нежелательное явление, это было связано с секретолитическим и секретомоторным действием Синупрета и после совокупной оценки других объективных и субъективных признаков не повлияло на терапию пациентов, у которых было отмечено.

На визите 3 у 2 пациентов сохраняется большое количество содержимого в полости носа и по задней стенке глотки – 3 балла; у 2 пациентов сильное проявление признака – 2 балла; у 5 снизилось до умеренного уровня – 1 балл; у 43 признак отсутствует – 0 баллов.

На визите 4 3 балла не были зафиксированы ни у одного пациента; 2 балла отмечены у 1 пациента; ни у одного из пациентов количество отделяемого не было оценено как умеренное проявление признака – 1 балл; у всех оставшихся пациентов (51) признак купировался – 0 баллов.



Динамика субъективной оценки терапии у исследуемых больных

На визите 1 35 пациентов отметили по шкале ВАШ ощущение заложенности носа от 7 до 9 баллов; 16 пациентов – от 4 до 6 баллов; 1 пациент – от 1 до 3 баллов; оценку 0 баллов или «отсутствие признака» не указал ни один из пациентов.

В то же время 18 пациентов оценили симптом «насморк» в 7–9 баллов; 21 пациент – 4–6 баллов; 8 пациентов отметили по шкале ВАШ от 1 до 3 баллов; 5 пациентов – 0 баллов.

Испытывали очень сильную головную боль 14 пациентов – от 7 до 9 баллов по шкале ВАШ; головную боль от 4 до 6 баллов оценили 9 пациентов; 25 пациентов – от 1 до 3 баллов; 4 пациента не ощущали головной боли – 0 баллов.

Ощущение стекания по задней стенке глотки 12 пациентов оценили как очень сильное – от 7 до 9 баллов; 15 пациентов – как сильное от 4 до 6 баллов; 8 пациентов – от 1 до 3 баллов; и 17 пациентов не испытывали данное проявление заболевания – 0 баллов.

Во время визита 1 также оценивалось ощущение распирания: 2 пациента отметили ощущение распирания по шкале ВАШ от 7 до 9 баллов; 4 – от 4 до 6 баллов; 10 – от 1 до 3 баллов; 36 пациентов оценили данный признак как отсутствующий – 0 баллов.

На визите 2 28 пациентов отметили положительную динамику, однако по шкале ВАШ оценили заложенность носа от 7 до 9 баллов; 12 больных – от 4 до 6 баллов; 10 пациентов – от 1 до 3 баллов; 2 пациента отметили 0 баллов по шкале ВАШ.

Критерий «насморк» 15 пациентов, несмотря на то что отметили положительную динамику, оценили от 7 до 9 баллов по шкале ВАШ; еще 25 пациентов – от 4 до 6 баллов; 6 – от 1 до 3 баллов; 6 – 0 баллов.

На визите 2 ни один пациент не указал головную боль как очень сильную (от 7 до 9 баллов); 5 пациентов все еще испытывали сильную головную боль – от 4 до 6 баллов; 14 пациентов отметили от 1 до 3 баллов по шкале ВАШ; 33 – 0 баллов.

Стекание по задней стенке глотки 9 пациентов ощущали как очень сильное – от 7 до 9 баллов; 14 – от 4 до 6 баллов; 19 – от 1 до 3 баллов; 10 – 0 баллов.

Ощущение распирания у 2 пациентов сохранялось на прежнем уровне – от 7 до 9 баллов по шкале ВАШ; у 3 пациентов – от 4 до 6 баллов; у 6 – от 1 до 3 баллов; 41 пациент отметил отсутствие данного признака – 0 баллов.

На визите 3 6 пациентов отметили от 7 до 9 баллов, однако 3 из них отметили, что состояние сильной заложенности непостоянно и сменяется периодами более свободного дыхания; 7 пациентов – от 4 до 6 баллов, все они также отметили непостоянность данного признака; еще 9 пациентов отметили по шкале ВАШ от 1 до 3 баллов, связывая состоя-

Рис. 6. Динамика показателя «головная боль».

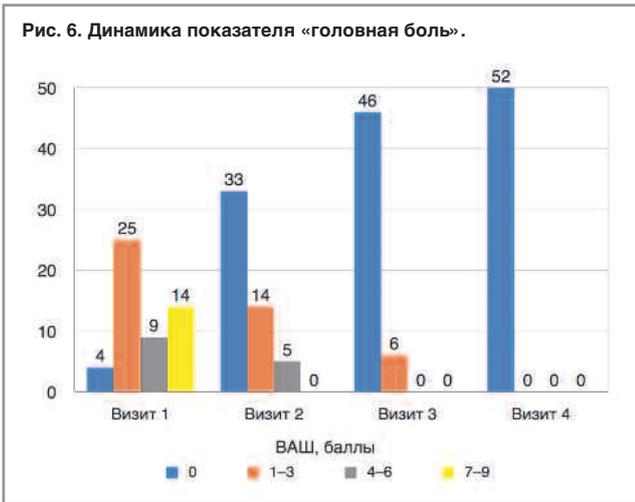


Рис. 8. Динамика показателя «ощущение распирания».

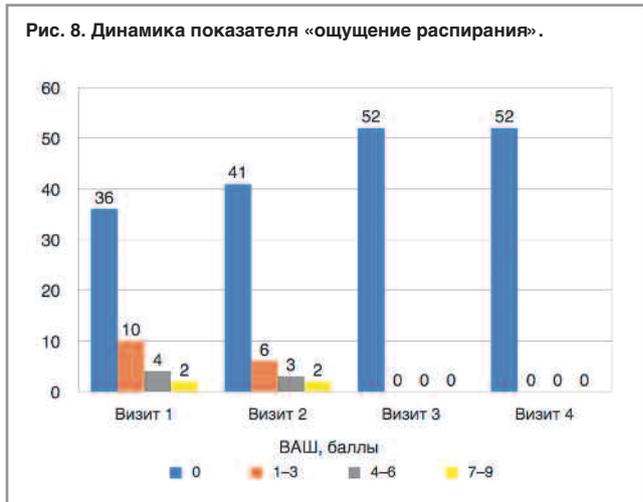


Рис. 7. Динамика показателя «ощущение стекания по задней стенке глотки».



Рис. 9. Суммарный эффект лечения.



ние умеренного затруднения дыхания с определенными условиями (положение тела, смена температурных условий, прием пищи и пр.); 30 пациентов отметили 0 баллов по шкале ВАШ.

По оценке насморка 3 пациента на шкале ВАШ отметили от 7 до 9 баллов; 7 – от 4 до 6 баллов; 7 – от 1 до 3 баллов; у 35 пациентов данный симптом купировался – 0 баллов.

Головная боль от 1 до 3 баллов по шкале ВАШ беспокоила 6 пациентов; 46 пациентов не отмечали у себя данного симптома заболевания ко времени визита 3 – 0 баллов.

Стекание по задней стенке глотки как сильное (от 4 до 6 баллов) отметили 5 пациентов; еще 2 пациента оценили его от 1 до 3 баллов; у остальных 45 пациентов – 0 баллов.

Ощущения распирания не отмечал у себя ни один пациент из группы исследования.

На визите 4 6 пациентов отметили переменное ощущение заложенности носа, оценив его от 1 до 3 баллов по шкале ВАШ; все остальные 46 пациентов жалоб не предъявляли, ВАШ – 0 баллов.

Насморк с оценкой от 4 до 6 баллов по шкале ВАШ отмечали 3 пациента; еще 2 оценивали его от 1 до 3 баллов; у 47 пациентов данный признак купировался полностью.

Стекание по задней стенке глотки отмечали 6 пациентов с оценкой от 1 до 3 баллов по шкале ВАШ; остальные 46 пациентов данный признак оценили как отсутствующий.

Головную боль и ощущение распирания не отмечал у себя ни один пациент из группы исследования.

Динамику всех показателей можно проследить по рис. 4–8.

После окончания лечения по результатам всех визитов пациентов и собранных данных рассчитывалась суммарная эффективность лечения. Оценка производилась начиная с визита 2, и включены были все 58 пациентов, набранных на

визите 0/1. После визита 2 6 пациентов были исключены из исследования, и результат лечения считается отсутствующим. У остальных 52 пациентов эффект терапии оценивался как «выраженный», «хороший» или «умеренный» по совокупности уменьшения объективных и субъективных симптомов заболевания. Эффективность Синупрета в лечении риносинусита у беременных была выделена отдельно в составе группы других участников. Сводные данные представлены на рис. 9.

Нежелательных явлений в течение исследования не выявлено.

Выводы

Таким образом, полученные результаты исследования подтверждают высокую эффективность и безопасность Синупрета у больных с острыми и обострением хронических риносинуситов легкой степени тяжести, выражающуюся в быстрой динамике всех объективных и субъективных проявлений заболевания, а также нормализации рентгенологической картины. Подобная тактика лечения характеризуется отсутствием нежелательных явлений и позволяет избежать назначения антибактериальных препаратов в подавляющем большинстве случаев. Особенно важно отметить, что Синупрет доказал свою эффективность и безопасность также в лечении риносинусита у беременных женщин на разных сроках гестации. Во время исследования все пациентки находились под наблюдением гинеколога, и ни одного случая неблагоприятного воздействия на женщину или плод не наблюдалось. Наоборот, применение данного фитопрепарата позволило не только избежать назначения антибактериальных препаратов, но также снизить количество используемых деконгестантов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology* 2020; Suppl. 29: 1–464.
2. Schmolz M. Immunological features of extracts from *Radix Gentianae*, *Flores Primulae*, *Flores Sambuci*, *Herba Verbenae*, and *Herba Rumicis* as well as from a combination hereof (Sinupret). Paper presented at the 4th International Congress on Phytotherapy, September 10–13, 1992, Munich, Germany.
3. Maune S, Schubert S, Schafer D. Antimicrobial effects of a herbal medicinal product – a better understanding of host-defense mechanisms. Paper presented at the World Allergy Congress, June 26–July 1, 2005, Munich, Germany.
4. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012; 50: 1–12.
5. Itingen R. 14 range-finding study with Sinupret mixture of active ingredients in the rat. Neumarkt, Plantamed Arzneimittel GmbH, 1998.
6. Walsrode IFG: Teratogenicity study on Sinupret Liquidum and Sinupret Drageekerne by oral application to Wistar rats. Neumarkt, Bionorica Arzneimittel GmbH, 1985.
7. Richold M, Jones E, Fenner LA. Ames metabolic activation test to assess the potential mutagenic effect of Sinupret. Huntington Research Centre, Cambridgeshire, England. Neumarkt, Bionorica Arzneimittel GmbH, 1983.
8. CCR: In vivo/in vitro unscheduled DNA synthesis in rat hepatocytes with Sinupret mixture of active ingredients. Neumarkt, Plantamed Arzneimittel GmbH, 1998.
9. Golusiński W. Rekomendacja dla leku Sinupret jako preparatu uzupełniającego konwencjonalne leczenie farmakologiczne ostrego i przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (rhinosinusitis) [Recommendation for Sinupret as a supplementary specimen in pharmacological treatment of rhinosinusitis]. *Otolaryngol Pol* 2013; 67 (5): 223–7.
10. Passali D, Loglisci M, Passali GC et al. A prospective open-label study to assess the efficacy and safety of a herbal medicinal product (Sinupret) in patients with acute rhinosinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2015; 77 (1): 27–32.
11. Jund R, Mondigler M, Stammer H et al. Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol* 2015; 135 (1): 42–50.
12. Guo R, Canter PH, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of rhinosinusitis: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 135 (4): 496–506.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Овчинников Андрей Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: lorent1@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7262-1151

Мирошниченко Нина Александровна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: mirino@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4213-6435

Николаева Юлия Олеговна – аспирант каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: yu.o.nikolaeva@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7930-8259

Andrei Iu. Ovchinnikov – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: lorent1@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7262-1151

Nina A. Miroshnichenko – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: mirino@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4213-6435

Yulia O. Nikolaeva – Graduate Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: yu.o.nikolaeva@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7930-8259

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.11.2020

Возможности терапии больных сенсоневральной тугоухостью на современном этапе

В.М. Свистушкин[✉], А.Б. Ордян, Г.Н. Никифорова, С.В. Морозова, В.Ф. Гергиев

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

[✉]svvm3@yandex.ru

Аннотация

Сенсоневральная тугоухость (СНТ) – распространенное заболевание, представляющее актуальную проблему оториноларингологии. Наиболее сложными и значимыми являются вопросы острой и внезапной СНТ. С каждым годом число больных, страдающих данной патологией, неуклонно растет. Увеличение количества случаев СНТ связывают с рядом социально-медицинских аспектов современной жизни: ростом соматической и иммунной патологии, частыми стрессами, высоким уровнем шума и вибрации, регулярным использованием наушников, ухудшением экологии и влиянием других неблагоприятных факторов. Широкое использование аудиометрических методов исследования способствует более точной диагностике нарушения звуковосприятия у пациентов разных возрастных групп, что также отражается на эпидемиологических данных. В связи с перечисленным изучение современных возможностей лечения пациентов с СНТ является актуальной задачей клинической медицины.

Ключевые слова: слуховая функция, сенсоневральная тугоухость, интратимпанальная инъекция, глюкокортикостероидная терапия, дексаметазон, метилпреднизолон.

Для цитирования: Свистушкин В.М., Ордян А.Б., Никифорова Г.Н. и др. Возможности терапии больных сенсоневральной тугоухостью на современном этапе. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 31–33. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200370

Review

Possibilities of therapy for patients with sensorineural hearing loss at the present stage

Valeriy M. Svistushkin[✉], Ani B. Ordyan, Galina N. Nikiforova, Svetlana V. Morozova, Vladimir F. Gergiev

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

[✉]svvm3@yandex.ru

Abstract

Sensorineural hearing loss is one of the common diseases and it represents an urgent problem of otorhinolaryngology. The most complex and significant issues are acute and sudden sensorineural hearing loss. Every year, the number of patients suffering from this pathology is steadily growing. The increase in the number of cases of sensorineural hearing loss is associated with a number of socio-medical aspects of human life at the present stage – the growth of somatic and immune pathology, frequent stresses, high noise and vibration levels, regular use of headphones, environmental degradation and the influence of other adverse factors. The widespread use of audiometric research methods contributes to a more accurate diagnosis of impaired sound in patients of various age groups, which also affects the epidemiological data. In connection with the above, the study of modern treatment options for patients with sensorineural hearing loss is an urgent problem of clinical medicine.

Key words: acoustical function, sensorineural hearing loss, intratympanic therapy, glucocorticoid therapy, intratympanic injection, dexamethasone, methylprednisolone.

For citation: Svistushkin V.M., Ordyan A.B., Nikiforova G.N. et al. Possibilities of therapy for patients with sensorineural hearing loss at the present stage. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 31–33. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200370

Сенсоневральная (нейросенсорная, перцептивная) тугоухость (СНТ) – нарушение слуха, обусловленное поражением улитки, слухового нерва, ствола мозга и корковых центров, – актуальная проблема оториноларингологии и других направлений клинической медицины. Снижение или потеря слуха имеет кроме медицинского еще и значимый социальный аспект, так как нарушение звуковосприятия часто становится причиной ограничения трудоспособности, депрессивных состояний, исключает пациентов из зоны комфортного контакта с окружением. В 2017 г. 70-я сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения приняла резолюцию о мерах по предотвращению развития глухоты и потери слуха у населения. Резолюция призывает государства интегрировать стратегии по профилактике и лечению заболеваний органов слуха в национальные системы первичной медико-санитарной помощи на фоне всеобщего охвата услугами здравоохранения. Ассамблея здравоохранения также рекомендовала Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предпринять ряд мер по пропаганде рационального ухода за ушами и сохранению слуха на глобальном уровне [1].

В настоящее время выявлено значительное количество пациентов с СНТ, и, к сожалению, отмечается тенденция к росту числа таких больных. Эксперты ВОЗ насчитывают в мире более 465 млн человек со значимой потерей слуха, из них около 34 млн детей. Согласно оценкам специалистов, к 2050 г. более 900 млн представителей населения Земли будут страдать от инвалидизирующей потери слуха, во многих случаях обус-

ленной нарушением звуковосприятия [1]. Увеличение количества случаев СНТ связывают с рядом социально-медицинских аспектов современной жизни: ростом соматической и иммунной патологии, частыми стрессами, высоким уровнем шума и вибрации, регулярным использованием наушников, ухудшением экологии и влиянием других неблагоприятных факторов. По данным ВОЗ, в нашей популяции более 1 млрд молодых людей в возрасте 12–35 лет подвергаются риску потери слуха в результате почти постоянного воздействия шума в местах отдыха и развлечений. Широкое использование чувствительных аудиометрических методов исследования способствует более точной диагностике нарушения звуковосприятия у пациентов разных возрастных групп, в том числе на ранних стадиях развития патологического процесса, что также отражается на эпидемиологических данных. В нашей стране число больных с нарушением слуха превышает 13 млн, из которых более 1 млн – дети. У 14% россиян в возрасте от 45 до 64 лет и у 30% старше 65 лет имеются нарушения слуха той или иной степени [2].

Под острой СНТ (ОСНТ) понимают нарушение звуковосприятия, которое развивается в течение 1–3 сут и сохраняется до 1 мес. Снижение слуха в срок до 12 ч называется внезапной СНТ [2]. Патоморфологическим субстратом нарушения звуковосприятия является количественный дефицит невральные элементов на разных уровнях слухового анализатора, начиная от периферического участка – спирального органа и заканчивая центральным отделом, представленным слуховой

корой височной доли головного мозга. Повреждение чувствительных структур улитки – основная морфофункциональная причина формирования перцептивного снижения слуха разной степени вплоть до полной глухоты [2]. Механизм, лежащий в основе развития острого нарушения звуковосприятия, до сих пор изучен не в полной мере и требует дальнейшего исследования, в том числе на фундаментальном уровне. Научные данные свидетельствуют о наличии у больных ОСНТ повышенной концентрации провоспалительных цитокинов во внутреннем ухе, что обеспечивает развитие дистрофического процесса в волосковых клетках периферического рецепторного отдела слухового анализатора – кортиева органа. Увеличение количества цитокинов провоцируется рядом этиологических факторов: инфекционными агентами, токсическим воздействием, сердечно-сосудистой патологией, стрессом, дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночного столба, генетическими нарушениями, сниженной адаптацией к воздействию повреждающих факторов окружающей среды и некоторыми другими [3].

Тесная анатомо-физиологическая связь слуховой и вестибулярной функций обуславливает возможность сопряженного нарушения в этих двух системах. В большинстве случаев СНТ сопровождается вестибулярными проявлениями – системным головокружением, нарушениями статики, координации, походки, тошнотой или рвотой. Но у некоторых пациентов нарушения вестибулярной функции могут быть выявлены только при проведении соответствующих исследований. Особенно часто снижение слуха и шум в ухе сочетаются с вестибулярной симптоматикой на фоне острого нарушения кровообращения в бассейне артерии лабиринта, вестибулярной шванномы (акустической невриномы) [4].

Для больных ОСНТ разработано много разных вариантов лечения: сосудистая и антиагрегантная терапия, диуретики, ионотерапия, плазмаферез, витаминотерапия, гипербарическая оксигенация, иглорефлексотерапия и некоторые другие [5]. Однако полная эффективность данных методов лечения пациентов с нарушением звуковосприятия в настоящее время не доказана.

Учитывая, что на фоне любого повреждения структур внутреннего уха развивается местная воспалительная реакция, на определенном этапе негативно влияющая на восстановление функционального состояния звуковоспринимающих структур, «золотым стандартом» на современном этапе считается патогенетическое лечение, а именно системная стероидная терапия. Кроме доказанного выраженного противовоспалительного эффекта глюкокортикостероидов в научной литературе приведены данные, позволяющие предположить возможное влияние стероидных гормонов на нормализацию электролитного баланса внутреннего уха и эндокохлеарного потенциала, а также увеличение интенсивности кохлеарного кровотока [6].

Однако, несмотря на хорошие функциональные результаты, данный метод лечения многими врачами применяется неохотно из-за высокого риска развития побочных эффектов системного применения глюкокортикостероидов, таких как язвенная болезнь желудка, панкреатит, артериальная гипертензия, метаболические нарушения, катаракта, гипергликемия, остеопороз и др. [7–11]. Альтернативой системному гормональному лечению может служить топическое использование глюкокортикоидов – транстубарно и интратимпанально. Транстубарный метод в последнее время используется все реже в связи с невозможностью определения конечной дозы препарата, попадающей к окнам лабиринта. Непосредственное введение лекарственного средства в барабанную полость обеспечивает его более высокую концентрацию в перилимфе и гораздо меньший риск развития нежелательных эффектов по сравнению с системным использованием стероидов [9, 12].

В Российской Федерации и за рубежом регулярно проводятся исследования безопасности и эффективности интра-

тимпанального использования стероидных препаратов в лечении больных ОСНТ. Результаты этих исследований показывают, что на фоне топической гормональной терапии почти не развиваются системные нежелательные явления, по эффективности местное применение глюкокортикостероидов не уступает системному, а при более длительном курсе лечения даже превосходит его [13]. За рубежом наиболее часто для топического гормонального лечения больных ОСНТ используют дексаметазон и метилпреднизолон [14–19]. Многие отечественные исследования посвящены вопросам топической терапии больных ОСНТ дексаметазоном, однако нет сведений о возможности, эффективности и безопасности использования других стероидных препаратов. Известно, что противовоспалительная активность дексаметазона превышает активность метилпреднизолона в 5 раз. По данным зарубежных исследователей, оптимальная разовая доза дексаметазона, вводимого транстимпанально непосредственно в барабанную полость при лечении больных ОСНТ, – 1 мл 2,4% раствора препарата [20]. На территории России препараты дексаметазона данной концентрации не зарегистрированы, поэтому в медицинских учреждениях используется дексаметазон в концентрации 0,4% в количестве 1 мл. В то же время метилпреднизолон доступен в нашей стране в растворах разной концентрации.

Исследование на морских свинках показало, что концентрация метилпреднизолона как в перилимфе, так и в эндолимфе внутреннего уха выше и сохраняется дольше, чем при аналогичном использовании дексаметазона и гидрокортизона [9]. Некоторые иностранные авторы описывают результаты интратимпанального использования метилпреднизолона у пациентов с ОСНТ [21–24]. Так, в одном из исследований показана эффективность местного применения метилпреднизолона после неудовлетворительного результата системной гормональной терапии метилпреднизолоном и преднизолоном. В исследование был включен 161 пациент, у 42 из них не отмечался эффект после 3-недельного курса системной гормональной терапии, в связи с чем им было предложено лечение с помощью интратимпанальных инъекций метилпреднизолона в дозировке 62,5 мг/мл 1 раз в 3 дня в течение 15 дней. Топическую терапию получили 19 пациентов, у 14 из которых результаты контрольного аудиометрического исследования через 3 мес после завершения терапии показали полное восстановление слуха [21]. В другой научной работе, выполненной в Италии, также описана положительная динамика слуха на фоне местного лечения метилпреднизолоном у пациентов, не отвечающих на системную гормональную, сосудистую, антиагрегантную и витаминотерапию. Дозировка и кратность приема метилпреднизолона интратимпанально в указанном источнике авторами не приведена [24]. Авторы еще одной публикации также отметили положительную динамику у всех 33 наблюдаемых пациентов с ОСНТ на фоне интратимпанальных инъекций метилпреднизолона. Результат лечения оценивался в диапазоне частот 0,25–8,0 кГц, при этом более чем у 78% пациентов отмечалось улучшение слуха на 15 дБ и больше [23].

По итогам работы, опубликованной за рубежом в 2018 г., терапевтическая активность метилпреднизолона составила 62,5% (полное восстановление слуха – 16,7%, выраженное улучшение – 45,8%), в то время как при использовании дексаметазона – 54,6% (полное восстановление слуха – 27,3%, выраженное улучшение – 27,3%) [25]. По данным авторов другого исследования, при использовании интратимпанальных инъекций дексаметазона и метилпреднизолона у больных ОСНТ общий показатель улучшения слуха составил 64 и 84%, а полное восстановление слуха отмечалось в 12 и 24% соответственно [15]. В то же время другие исследователи значимой разницы между эффективностью дексаметазона и метилпреднизолона не отметили [26].

Исходя из изложенного, вопрос определения вида и концентрации оптимального гормонального средства для топической

терапии больных ОСНТ остается открытым, что определяет актуальность проведения исследований, направленных в том числе на изучение сравнительной эффективности дексаметазона и метилпреднизолона при данной патологии [15, 25].

Необходимо также учитывать, что одним из условий успешного лечения пациентов с ОСНТ с помощью транстимпанальной доставки препарата к внутреннему уху является необходимость определенной продолжительности контакта препарата с мембраной окна улитки, что обеспечивается сохранением горизонтального положения пациента с наклоном головы на 45° в противоположную сторону. Точных данных об оптимальной продолжительности нахождения пациента в указанном положении после введения лекарственного средства в барабанную полость в настоящее время нет. Эмпирически большинство исследователей стандартным временем пребывания пациента в положении лежа считают 30 мин [18, 27].

В литературе приведены результаты исследования на животных, где 24 мышам интратимпанально вводили дексаметазон, затем через каждые 5 мин в течение получаса после инъекции производили забор перилимфатической жидкости с целью измерения концентрации лекарственного препарата в перилимфе методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Положение мышей во время эксперимента было горизонтальным. Концентрация дексаметазона в перилимфе биообъектов перестала повышаться уже через 10 мин. В этой же работе описано и другое клиническое исследование, где улучшение слуха после курса интратимпанальных инъекций дексаметазона было одинаковым у пациентов, которые находились в горизонтальном положении как в течение 30, так и 10 мин от времени введения препарата [28].

Заключение

Интратимпанальное применение стероидных препаратов на современном этапе представляется перспективным эффективным и безопасным способом лечения пациентов с ОСНТ. Однако в научной литературе отсутствуют однозначные данные сравнительной эффективности разных кортикостероидных препаратов, оптимальной концентрации лекарственного средства и продолжительности его контакта с мембраной окна улитки. Имеющиеся результаты топического использования кортикостероидов в терапии больных ОСНТ во многом противоречивы, что определяет актуальность и необходимость изучения возможности местного патогенетического лечения пациентов с ОСНТ. В настоящее время в клинике болезней уха, горла и носа Сеченовского университета одним из вариантов результативного топического лечения пациентов с острым нарушением слуховосприятия является интратимпанальное введение 1 мл 0,4% раствора дексаметазона в течение 10 дней. В рамках клинического исследования мы планируем сравнить эффективность и безопасность местного использования дексаметазона по указанной схеме и 1 мл метилпреднизолона в дозировке 6,25% раствора препарата каж-

дые 3 дня в течение 12 дней с целью оптимизации лечения больных ОСНТ.

Литература/References

1. Глухота и потеря слуха. Всемирная организация здравоохранения, 2019. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>
2. Клинические рекомендации. Сенсоневральная тугоухость у взрослых. 2016. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. <http://pro-audiologia.ru/images/pdf/tugouhost-u-vzroslykh.pdf>
3. Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO, Luxon LM. Sudden sensorineural hearing loss. *Lancet* 2010; 375 (9721): 1203–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62071-7
4. Парфенов В.А., Антоненко Л.М. Нейросенсорная тугоухость в неврологической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (2): 10–4. [Parfenov V.A., Antonenko L.M. Neurosensory hearing loss in neurologic practice. *Neurologia, neiropsikhiatriya, psichosomatika*. 2017; 9 (2): 10–4 (in Russian).]
5. Kuhn M, Heman-Ackah SE, Shaikh JA, Roehm PC. Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Review of Diagnosis, Treatment, and Prognosis. *Trends Amplif* 2011; 15 (3): 91–105. DOI: 10.1177/1084713811408349
6. Shirwany NA, Seidman MD, Tang W. Effect of transtympanic injection of steroids on cochlear blood flow, auditory sensitivity, and histology in the guinea pig. *Am J Otol* 1998; 19 (2): 230–5.
7. Čvorović L, Eric D, Probst R, Hegemann S. Prognostic model for predicting hearing recovery in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2008; 29 (4): 464–9. DOI: 10.1097/MAO.0b013e31816f6dcb4
8. Fitzgerald DC, McGuire JF. Intratympanic steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007; 116 (4): 253–6. DOI: 10.1177/000348940711600405
9. Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope* 1999; 109 (7 Pt 2): 1–17. DOI: 10.1097/00005537-199907001-00001
10. Slattery WH, Fisher LM, Iqbal Z et al. Intratympanic steroid injection for treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133 (2): 251–9. DOI: 10.1016/j.otohns.2005.05.015
11. Banerjee A, Parnes LS. Intratympanic corticosteroids for sudden idiopathic sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2005; 26 (5): 878–81. DOI: 10.1097/01.mao.0000185052.07513.5a
12. Bird PA, Begg EJ, Zhang M et al. Intratympanic versus intravenous delivery of methylprednisolone to cochlear perilymph. *Otol Neurotol* 2007; 28 (8): 1124–30. DOI: 10.1097/MAO.0b013e31815aee21
13. Косюков С.А., Атанесян А.Г., Гуненков А.В. Местная терапия острой сенсоневральной тугоухости путем интратимпанального введения стероидов. *Вестн. оториноларингологии*. 2012; 3: 74–8. [Kosyakov S.A., Atanesyan A.G., Gunenkov A.V. Mestnaia terapiia ostroi sensornevrainoi tugoukhosti putem intratimpanalnogo vvedeniia steroidov. *Vestn. otorinolaringologii*. 2012; 3: 74–8 (in Russian).]
14. Masoumi E, Dabiri S, Ashtiani MTK et al. Methylprednisolone versus dexamethasone for control of vertigo in patients with definite Meniere's disease. *Iran J Otorhinolaryngol* 2017; 29 (95): 341–46.
15. Berjts N, Soheilipour S, Musavi A, Hashemi S. Intratympanic dexamethasone injection vs methylprednisolone for the treatment of refractory sudden sensorineural hearing loss. *Adv Biomed Res* 2016; 5: 111. DOI: 10.4103/2277-9175.184277
16. Balough BJ. Intratympanic Dexamethasone for Sudden Sensorineural Hearing Loss After Failure of Systemic Therapy. *Yearb Otolaryngol Neck Surg* 2008.
17. Seggas I, Koltisodopoulos P, Bibas A et al. Intratympanic steroid therapy for sudden hearing loss: A review of the literature. *Otol Neurotol* 2011; 32 (1): 29–35. DOI: 10.1097/mao.0b013e31817aba3
18. El Sabbagh NG, Sewith MJ, Bezdjian A, Daniel SJ. Intratympanic dexamethasone in sudden sensorineural hearing loss: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2017; 127 (8): 1897–908. DOI: 10.1002/lary.26394
19. Haynes DS, O'Malley M, Cohen S. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy. *Laryngoscope* 2007; 117 (1): 3–15. DOI: 10.1097/01.mlg.0000245058.11866.15
20. Alexander TH, Harris JP, Nguyen QT, Vorasubin N. Dose effect of intratympanic dexamethasone for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: 24 mg/mL is superior to 10 mg/mL. *Otol Neurotol* 2015; 36 (8): 1321–7. DOI: 10.1097/MAO.0000000000000834
21. Kiliç F., Saifak MA, Oğuz H et al. Intratympanic methylprednisolone for sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2007; 28 (3): 312–6. DOI: 10.1097/MAO.0b013e31802b7a7a
22. Bhandari A, Jain S. Early intratympanic methylprednisolone in sudden SNHL: A frequency-wise analysis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 71 (3): 390–95. DOI: 10.1007/s12070-019-01582-5
23. Dai Y, Lu L, Hou J et al. Intratympanic methylprednisolone perfusion as a salvage treatment for profound idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol* 2017; 131 (5): 404–10. DOI: 10.1017/S0022215117000548
24. Dallan I, De Vito A, Fatto B et al. Intratympanic methylprednisolone in refractory sudden hearing loss: A 27-patient case series with univariate and multivariate analysis. *Otol Neurotol* 2010; 31 (1): 25–30. DOI: 10.1097/MAO.0b013e3181c34f18
25. Tarkan O, Dağkiran M, Sürmelioglu Ö et al. Intratympanic methylprednisolone versus dexamethasone for the primary treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *J Int Adv Otol* 2018; 14 (3): 451–55. DOI: 10.5152/iao.2018.4871
26. Yang J, Huang L, Shi J et al. The effect of intratympanic dexamethasone or methylprednisolone on treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2010; 24 (13): 594–7.
27. Topf MC, Hsu DW, Adams DR et al. Rate of tympanic membrane perforation after intratympanic steroid injection. *Am J Otolaryngol* 2017; 38 (1): 21–5. DOI: 10.1016/j.amjoto.2016.09.004
28. Park SH, Park C, Seo JY et al. How long should patients remain in the supine treatment position after intratympanic dexamethasone injection? *Laryngoscope* 2014; 124 (12): 2807–10. DOI: 10.1002/lary.24872

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Свистушкин Валерий Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: svvm3@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1257-9879

Ордян Ани Борисовна – аспирант каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-8414-1609

Никифорова Галина Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: gn_nik_63@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8617-017

Морозова Светлана Вячеславовна – д-р мед. наук, проф., каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: doctormorozova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1458-6279

Гергиев Владимир Феликсович – ассистент каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-5353-6373

Valeriy M. Svistushkin – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: svvm3@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1257-9879

Ani B. Ordyan – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-8414-1609

Galina N. Nikiforova – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: gn_nik_63@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8617-017

Svetlana V. Morozova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: doctormorozova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1458-6279

Vladimir F. Gergiev – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-5353-6373

Возможности акупунктуры в лечении пациентов с субъективным ушным шумом

С.В. Морозова, Т.Х. Шадыев[✉], Э.В. Синьков, Е.В. Малова, Л.М. Шибина

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

[✉]tshadyev@yandex.ru

Аннотация

Статья посвящена актуальной проблеме, с которой в своей практике часто сталкиваются семейные врачи, терапевты, неврологи и оториноларингологи – диагностике и лечению шума в ушах. Дано определение шума в ушах. Рассмотрено разделение ушного шума на субъективный и объективный. Описана распространенность этой патологии в разных странах Европы и Северной Америки. Отражены современные взгляды на этиологию и патофизиологические механизмы развития данной патологии. Дано определение акупунктуры с точки зрения современной нейрофизиологии. Приведены возможности различных методик акупунктуры в лечении пациентов с ушным шумом: корпоральной и аурикулярной акупунктуры, электропунктуры. Описан опыт клинического применения исследователями в разных странах данных методик у пациентов с ушным шумом, в том числе приведено сравнение эффективности трансаурикулярной стимуляции блуждающего нерва и электроаурикулопунктуры. Представлены результаты метаанализа публикаций, посвященных применению разных видов акупунктуры в лечении пациентов с ушным шумом более чем за десятилетний период; приведена сравнительная оценка эффективности разных методик акупунктуры у пациентов с шумом в ушах.

Ключевые слова: ушной шум, тиннитус, акупунктура, рефлексотерапия, электропунктура, лечение ушного шума.

Для цитирования: Морозова С.В., Шадыев Т.Х., Синьков Э.В. и др. Возможности акупунктуры в лечении пациентов с субъективным ушным шумом. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 34–36. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200406

Review

Opportunities for acupuncture in treatment tinnitus

Svetlana V. Morozova, Timur H. Shadyev[✉], Eduard V. Sinkov, Ekaterina V. Malova, Ludmila M. Shibina

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

[✉]tshadyev@yandex.ru

Abstract

The article is devoted to an actual problem that family doctors, therapists, neurologists and otorhinolaryngologists frequent phenomenon in their practice – tinnitus. The definition of tinnitus is given. The division of ear noise into subjective and objective is considered. The prevalence of this pathology in different countries of Europe and North America is described. Reflects modern views on the etiology and pathophysiological mechanisms of the development of this pathology. The definition of acupuncture from the point of view of modern neurophysiology is given. Possibilities of various acupuncture techniques in the treatment of patients with ear noise are presented: corporal and auricular acupuncture, electropuncture. The experience of clinical application of these techniques by researchers in different countries in patients with tinnitus is described, including a comparison of the effectiveness of transauricular stimulation of the vagus nerve and electroauriculopuncture. The results of a meta-analysis of publications on the use of various types of acupuncture in the treatment of patients with tinnitus for more than ten years are presented; the comparative assessment of the effectiveness of different acupuncture techniques in patients with tinnitus is presented.

Key words: tinnitus, acupuncture, reflexotherapy, electropuncture, treatment of tinnitus.

For citation: Morozova S.V., Shadyev T.H., Sinkov E.V. et al. Opportunities for acupuncture in treatment tinnitus. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 34–36. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200406

Шум в ушах является одной из самых распространенных патологий у пациентов с заболеваниями органа слуха.

В Российских клинических рекомендациях 2016 г., посвященных шуму в ушах [1], дано определение, предложенное академиком И.Б. Солдатовым, а именно: шум в ушах – это ощущение пациентом различных звуковых эффектов, не имеющих реальных источников происхождения во внешней среде [2].

Шум в ушах принято разделять на два вида: субъективный шум в ушах (тиннитус) и объективный шум в ушах [1, 3, 4].

Объективный шум в ушах встречается реже, в основном при заболеваниях мышц глотки (мягкого неба) и среднего уха, височно-нижнечелюстного сустава, а также сосудистой патологии (например, гломусных опухолях, венозных шумах, стенозах артерий и т.д.) [5, 6]. Объективный ушной шум можно услышать аускультативно, а также зафиксировать при помощи аппаратуры с поверхности головы. Чаще этот шум носит пульсирующий характер.

Во врачебной практике более распространен субъективный ушной шум. В англоязычной литературе этот вид ушного шума называют тиннитус (термин образован от латинского слова *tinñire*, которое переводится как «позвякивать или звенеть как колокольчик» [7]) и определяют как «шум в ушах, длящийся более 5 мин за один эпизод» [8].

В США около 21 млн жителей испытывали шум в ушах за последние 12 мес. Среди пациентов с тиннитусом 27,0% имели симптомы более 15 лет, при этом у 36,0% наблюда-

лись постоянные симптомы [9]. В Европейском союзе более 42 млн человек страдают этой патологией. В среднем за 5 лет число пациентов с шумом в ушах увеличивается на 1,4%. Если заболеваемость будет продолжать нарастать такими же линейными темпами, то к 2050 г. возможно удвоение числа пациентов с данным заболеванием. Не каждому пациенту с данной жалобой необходимы лечение и врачебная помощь, около 80% людей, испытывающих шум в ушах, он не доставляет выраженного беспокойства, и врачебное вмешательство для устранения шума в ушах им не требуется [10, 11]. Но даже с учетом этих цифровых данных число пациентов, нуждающихся в помощи врача, достаточно велико.

При анализе современных методов диагностики и лечения субъективного ушного шума было выявлено, что на 2020 г. далеко не во всех странах Европы имеются клинические рекомендации по данной патологии [12]. В нашей стране клинические рекомендации были опубликованы в 2014 г., а в 2016 г. они были пересмотрены [1, 13].

Большинство исследователей данной патологии пришли к выводам, что мужчины и женщины страдают шумом в ушах в равном процентном соотношении. Наиболее часто ушной шум отмечается у пациентов от 65 до 84 лет [7] со сниженным или повышенным индексом массы тела. Выявлена корреляция между ушным шумом и такими состояниями, как тревожность, депрессия и нарушения сна [14–17]. При этом тяжело сказать, что является первопричиной: депрессия,

нарушения сна или ушной шум. У пациентов с купированным тиннитусом улучшался психический статус и нормализовался сон [18]. Также предрасполагающим фактором к возникновению ушного шума является длительное и частое пребывание пациента в шумной обстановке, например, в связи с его профессиональной деятельностью. Среди заболеваний уха, горла и носа наиболее часто субъективный шум в ушах отмечается при нейросенсорной тугоухости [19].

Патофизиологические механизмы ушного шума до конца не изучены. Наибольшую распространенность получили следующие теории:

1. Теория дискордантной дисфункции, согласно которой причина шума выявляется в улитке.
2. Теория нейронной пластичности, которая связывает появление шума с изменениями в работе ядер восходящих слуховых путей или с перенаправлением информации от органа слуха в те области центральной нервной системы, которые в норме не получают слуховую информацию [3].

Одной из трудностей в лечении субъективного ушного шума является сложность подбора критериев для оценки исходного состояния уровня шума и эффективности проведенного лечения. Чаще всего в иностранных исследованиях для оценки тиннитуса применяют опросник Tinnitus Handicap Inventory, в котором учитывается влияние шума на качество жизни. На основании сравнения изменений количества баллов в ходе исследования делают выводы об эффективности лечения [3, 7, 10, 12].

В США, странах Европы и в нашей стране для купирования шума в ушах широко применяется медикаментозная терапия [7, 13, 20, 21].

Во многих странах одним из вариантов лечения пациентов с шумом в ушах является немедикаментозная терапия. Широкое применение нашли различные психотерапевтические методики, включающие когнитивно-поведенческую терапию, гипноз, медитацию и др. [22, 23].

Существует точка зрения, согласно которой тиннитус можно существенно уменьшить или полностью купировать воздействием на блуждающий нерв. При возбуждении блуждающего нерва происходит стимуляция ядра одиночного тракта (nucleus tractus solitarii), активирующего голубоватое пятно (locus coeruleus) и базальные ядра, в которых происходит выброс нейромодуляторов. Нейромодуляторы, в свою очередь, влияют на пластичность путем активации нейронов в коре головного мозга, гиппокампа и миндалины [14].

Еще один способ лечения шума в ушах – это электрическая чрескожная стимуляция нерва (transcutaneous electrical nerve stimulation). При этом методе лечения пластины электродов крепятся на коже в околоушной области и на шее. Было установлено, что при электростимуляции происходит неинвазивное воздействие электрическим током на область около уха и дерматом С2, так как в исследованиях было показано тормозящее воздействие на дорзальное улитковое ядро через проводящие пути [23].

Кроме того, многие врачи используют в комплексной терапии шума в ушах акупунктуру.

Акупунктура, или рефлексотерапия, – лечебная система, основанная на рефлекторных соотношениях, сформировавшихся в процессе фило- и онтогенеза, реализуемая через ретикулярную формацию, таламус, гипоталамус и центральную нервную систему посредством раздражения точек акупунктуры, представленных рецепторным аппаратом кожи, слизистых оболочек и подлежащих тканей, физическими факторами (иголами, моксами, лазером и др.) для воздействия на функциональные системы организма [24].

В различных странах проводились рандомизированные исследования, посвященные оценке эффективности акупунктуры у пациентов с ушным шумом, при этом были получены результаты положительного влияния этого метода лечения на данную категорию пациентов [25, 26].

Лечение ушного шума с применением акупунктуры более эффективно, если оно началось в течение 3 мес с начала первых клинических проявлений [17, 27].

Однако в других метаанализах подчеркивается, что возможность акупунктуры до конца не изучены и эффективность отличается у разных исследователей [28, 29]. Это может быть связано с отсутствием единой методики воздействия на акупунктурные точки, что может накладывать отпечаток на полученные результаты и являться еще одной трудностью для сравнения различных исследований, так как каждый исследователь берет свою рецептуру (сочетание точек для лечения), опираясь на свой опыт лечения. Это можно сравнить с тем, как если бы мы сравнивали эффективность лечения синусита различными пероральными антибиотиками на основании опыта исследователя, но для сравнения эффективности метода их назвали бы одним словом «лекарства». При анализе 18 исследований эффективности применения акупунктуры в лечении пациентов с шумом в ушах можно отметить, что большинство исследователей считают эффективным в числе прочих воздействие на следующие акупунктурные точки: GB2, GB20, SJ17, SJ21, SI19 [28].

L. Peng и соавт. наблюдали изменения в головном мозге при трансдурикулярной стимуляции блуждающего нерва у пациентов с ушным шумом, используя функциональную магнитно-резонансную томографию. В этом исследовании было показано, что электростимуляция акупунктурных точек на ухе сильнее уменьшает шум в ушах по сравнению с электростимуляцией кожи слухового прохода. При этом отмечалось существенное изменение картины кровотока головного мозга [30], что объясняет большую эффективность электроаурикулопунктуры в лечении ушного шума.

Ряд авторов проводили сравнение электропунктуры и классической акупунктуры, при этом в одном исследовании показано отсутствие статистически значимых различий в результатах лечения [31]. В новом исследовании, опубликованном в 2020 г., при сравнении электрической чрескожной стимуляции точек акупунктуры, электропунктуры и мануальной акупунктуры результат был приблизительно сходным, но в некоторых тестах результаты применения электропунктуры были лучше [32]. Обращает на себя внимание то, что эти сравнительные исследования проводились на небольших по численности группах пациентов.

Другими авторами эффективность электропунктуры признана намного выше по сравнению с корпоральной акупунктурой [33]. Так, K. Wang и соавт. показали, что выраженный положительный эффект от электропунктуры наступал при наличии у пациента до лечения повышения тонуса мышц головы и шеи. Кроме того, у пациентов на фоне проведения электропунктуры отмечалось улучшение ночного сна [34].

Метаанализ публикаций более чем за десятилетний срок показал эффективность акупунктуры в лечении ушного шума, но при этом невозможно заранее определить, в каком проценте случаев и у каких пациентов будет достигнут успех, поскольку до сих пор отсутствуют точные критерии отбора пациентов, у которых лечение будет наиболее эффективным [28, 29, 35].

Таким образом, анализ литературы по применению разных видов акупунктуры в лечении пациентов с ушным шумом в целом показал их несомненные преимущества, возможности использования при данной патологии различного генеза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Шум в ушах. Клинические рекомендации 2016. Министерство здравоохранения Российской Федерации. <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/KR23%20Shum%20v%20ushah.pdf>

- [Tinnitus. Clinical recommendation 2016. Ministry of Health of the Russian Federation. <http://glavotolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/KR23%20Shum%20v%20ushah.pdf> (in Russian).]
- Солдатов И.Б. Шум в ушах как симптом патологии слуха. М.: Медицина, 1984. [Soldatov I.B. Tinnitus as a symptom of a hearing pathology. Moscow: Medicine, 1984 (in Russian).]
 - Гуля Э.Дж., Ллойд Б. Минор. Хирургия уха Гласскока-Шамбо. Т. 1. М.: Издательство Панфилова, 2015; с. 305–18. [Gulya E.J., Lloyd B. Minor Glasscock-Shambaugh Ear surgery. V. 1. Moscow: Panfilov Publishing house, 2015; p. 305–18 (in Russian).]
 - Морозова С.В., Шибина Л.М., Полякова Е.П. Шум в ушах как актуальная проблема практической медицины. Вестн. оториноларингологии. 2015; 80 (5): 67–70. DOI: 10.17116/otorino201580567-70 [Morozova S.V., Shibina L.M., Polyakova E.P. Vestn. otorinolaringologii. 2015; 80 (5): 67–70. DOI: 10.17116/otorino201580567-70 (in Russian).]
 - Tunkel DE, Bauer CA, Sun GH, Rosenfeld RM et al. Clinical practice guideline: tinnitus. Otolaryngol Head Neck Surg 2014; 151 (Suppl. 2): S1–S40. DOI: 10.1177/0194599814545325
 - Благовещенская Н.С. Отоневрологические симптомы и синдромы. М.: Медицина, 1990. [Blagoveshchenskaya N.S. Otoneurological symptoms and syndromes. Moscow: Medicine, 1990 (in Russian).]
 - Кунельская Н.Л., Левина Ю.В. Субъективный ушной шум: современные тенденции и перспективы. Вестн. оториноларингологии. 2019; 84 (6): 54–60. DOI: 10.17116/otorino20198406154 [Kunel'skaia N.L., Levina Yu.V. Sub'ektivnyi ushnoi shum: sovremennye tendentsii i perspektivy. Vestn. otorinolaringologii. 2019; 84 (6): 54–60. DOI: 10.17116/otorino20198406154 (in Russian).]
 - Edmondson-Jones M, McCormack A, Somerset S, Hall D. A systematic review of the reporting of tinnitus prevalence and severity. Hear Res 2016; 337: 70–9. DOI: 10.1016/j.heares.2016.05.009
 - Bhatt JM, Lin HW, Bhattacharyya N. Tinnitus Epidemiology: Prevalence, Severity, Exposures And Treatment Patterns In The United States. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2016; 142 (10): 959–65. DOI: 10.1001/jamaoto.2016.1700
 - Cima RF, Vlaeyen JW, Maes IH et al. Tinnitus interferes with daily life activities: A psychometric examination of the Tinnitus Disability Index. Ear Hear 2011; 32 (5): 623–33. DOI: 10.1097/AUD.0b013e31820dd411
 - Krog NH, Engdahl B, Tamba K. The association between tinnitus and mental health in a general population sample: Results from the HUNT Study. J Psychosom Res 2010; 69 (3): 289–98. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2010.03.008
 - Cima RFF, Kikidis D, Mazurek B Tinnitus healthcare: a survey revealing extensive variation in opinion and practices across Europe. BMJ Open 2020; 10 (1): e029346. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-029346
 - Шум в ушах. Клинические рекомендации 2014. Министерство здравоохранения Российской Федерации. <http://nmaopy.pdf/files/%D0%A8%D1%83%D0%BC%20%D0%B2%20%D1%83%D1%88%D0%B0%D1%85.pdf> [(Tinnitus. Clinical recommendation 2014. Ministry of Health of the Russian Federation. <http://nmaopy.pdf/files/%D0%A8%D1%83%D0%BC%20%D0%B2%20%D1%83%D1%88%D0%B0%D1%85.pdf> (in Russian).)]
 - Engineer ND, Moller AR, Kilgard MP. Directing neural plasticity to understand and treat tinnitus. Hear Res 2013; 295: 58–66. DOI: 10.1016/j.heares.2012.10.001
 - House L, Bishop CE, Spankovich C. Tinnitus and its risk factors in African Americans: The Jackson Heart Study. Laryngoscope 2018; 128 (7): 1668–75. DOI: 10.1002/lary.26964
 - Salazar JW, Meisel K, Smith ER. Depression in Patients with Tinnitus: A Systematic Review. Otolaryngol Head Neck Surg 2019; 161 (1): 28–35. DOI: 10.1177/0194599819835178
 - AWMF guideline. https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/017_D_G_f_Hals-Nasen-Ohrenheilkunde_Kopf-_und_Halschirurgie/017-064e_S3_guideline_tinnitus_english_2015-08.pdf
 - Wakabayashi S, Saito H, Oishi N. Effects of tinnitus treatments on sleep disorders in patients with tinnitus. Int J Audiol 2018; 57 (2): 110–4. DOI: 10.1080/14992027.2017.1374565
 - Stohler NA, Reinau D, Jick SS et al. A study on the epidemiology of tinnitus in the United Kingdom. Clin Epidemiol 2019; 11: 855–71. DOI: 10.2147/CLEP.S213136
 - Beebe Palumbo D, Joos K, De Ridder D. The Management and Outcomes of Pharmacological Treatments for Tinnitus. Curr Neuropharmacol 2015; 13 (5): 692–700. DOI: 10.2174/1570159x13666150415002743
 - Morozova SV, Shibina LM, Shempeleva LE, Pavliushina EM. The principles of differential diagnostics and combined treatment of tinnitus. Vestn Otorinolaringol 2013; 6: 95–8. Article in Russian.
 - Jastreboff PJ 25 years of tinnitus retraining therapy. HNO 2015; 63 (4): 307–11. DOI: 10.1007/s00106-014-2979-1
 - Landry EC, Sandoval XCR, Simeone CN. Systematic Review and Network Meta-analysis of Cognitive and/or Behavioral Therapies (CBT) for Tinnitus. Otol Neurotol 2020; 41 (2): 153–66. DOI: 10.1097/MAO.0000000000002472
 - Вогралик В.Г., Вогралик М.В. Акупунктура. Основы традиционной восточной рефлексодиагностики и пунктурной адаптивно-энергезирующей терапии: цигун. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. [Vogralik V.G., Vogralik M.V. Acupuncture. Fundamentals of traditional Eastern reflexodiagnosics and punctuated adaptation-energizing therapy: qigong. Moscow: GOU VUNMC MH RF, 2001 (in Russian).]
 - Tu JF, Kim M, Yang JW. Influence of Acupuncture on Autonomic Balance in Adult Tinnitus Patients. An Exploratory Study Curr Med Sci 2019; 39 (6): 947–53. DOI: 10.1007/s11596-019-2127-y
 - Laureano MR, Onishi ET, Bressan RA. The effectiveness of acupuncture as a treatment for tinnitus: a randomized controlled trial using (99m)Tc-ECD SPECT. Eur Radiol 2016; 26 (9): 3234–42. DOI: 10.1007/s00330-015-4164-7
 - Manz EJ, Sertel S, Szecsenyi J. Acupuncture as Complementary Treatment for Acute Tinnitus: A Randomized Controlled Pilot Study Complement. Med Res 2020; p. 1–8. DOI: 10.1159/000508630
 - Liu F, Han X, Li Y. Eur Acupuncture in the treatment of tinnitus: a systematic review and meta-analysis. Arch Otorhinolaryngol 2016; 273 (2): 285–94. DOI: 10.1007/s00405-014-3341-7
 - Park J, White AR, Ernst E. Efficacy of Acupuncture as a Treatment for Tinnitus A Systematic Review. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126 (4): 489–92. DOI: 10.1001/archotol.126.4.489
 - Peng L, Mu K, Liu A et al. Transauricular vagus nerve stimulation at auricular acupoints Kindey (CO10), Yidan (CO11), Liver (CO12) and Shenmen (TF4) can induce auditory and limbic cortices activation measured by fMRI. Hear Res 2018; 359: 1–12. DOI: 10.1016/j.heares.2017.12.003
 - He M, Li X, Liu Y. Electroacupuncture for Tinnitus: A Systematic Review. PLOS ONE 2016; 11 (3): e0150600. DOI: 10.1371/journal.pone.0150600
 - Kim BH, Moon YK, Kim MH et al. Comparing the effects of manual acupuncture, electroacupuncture, and transcutaneous electrical nerve stimulation on chronic tinnitus: a randomized controlled trial. Integr Med Res 2020; 9 (2): 100409. DOI: 10.1016/j.imr.2020.100409
 - Doi MY, Tano SS, Schultz AR. Effectiveness of acupuncture therapy as treatment for tinnitus: a randomized controlled trial. Braz J Otorhinolaryngol 2016; 82 (4): 458–65. DOI: 10.1016/j.bjorl.2016.04.002
 - Wang K, Bugge J, Bugge S. A randomised, placebo-controlled trial of manual and electrical acupuncture for the treatment of tinnitus. Complement Ther Med 2010; 18 (6): 249–55. DOI: 10.1016/j.ctim.2010.09.005
 - Kahn CI et al. Evaluation of Acupuncture's Efficacy Within Otolaryngology. Ann Otol Rhinol Laryngol 2020. DOI: 10.1177/0003489420908289

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Морозова Светлана Вячеславовна – д-р мед. наук, проф., каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: doctormorozova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1458-6279

Шадьев Тимур Хаитович – канд. мед. наук, доц. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: tshadyev@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9195-0041

Синьков Эдуард Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: 1178461@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4870-5977

Малова Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, врач-рефлексотерапевт, отделение физиотерапии Университетской клинической больницы №1 ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ekvmalova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3562-1427

Шибина Людмила Михайловна – канд. мед. наук, врач-оториноларинголог, отделение аудиологии и вестибулометрии Университетской клинической больницы №1 ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: popova552@mail.ru

Svetlana V. Morozova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: doctormorozova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1458-6279

Timur H. Shadyev – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: tshadyev@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9195-0041

Eduard V. Sinkov – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: 1178461@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4870-5977

Ekaterina V. Malova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ekvmalova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3562-1427

Ludmila M. Shibina – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: popova552@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.11.2020

Симптоматическая терапия острых респираторных вирусных инфекций с поражением верхних дыхательных путей

В.М. Свистушкин[✉], С.В. Морозова, П.С. Артамонова

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

[✉]svvm3@yandex.ru

Аннотация

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются актуальной проблемой для врачей различных специальностей. Занимая лидирующие позиции по обращаемости в медицинские учреждения, ОРВИ наносят значительный экономический урон в связи с затратами на лекарственные препараты, а также временной утратой пациентами трудоспособности. Причиной ОРВИ может стать попадание на слизистую оболочку верхних дыхательных путей более 200 различных вирусных возбудителей и как следствие – снижение ее защитных способностей с последующим повреждением и развитием местных и общих воспалительных симптомов. Проявления ОРВИ разнообразны, со стороны ЛОР-органов чаще всего это ринорея, а также дискомфорт, першение, боль в горле, заложенность носа, снижение или потеря обоняния. Для общеинтоксикационного синдрома при ОРВИ характерными считаются выраженная головная боль, боль в мышцах и суставах, а также общее недомогание и лихорадка с повышением температуры тела различной выраженности. На данный момент не существует универсального этиотропного препарата для лечения ОРВИ, в связи с чем предпочтение отдается симптоматическому лечению. Применение симптоматических препаратов направлено на снятие таких симптомов, как боль различной локализации и гипертермия. Основными препаратами для проведения такой терапии являются нестероидные противовоспалительные препараты, которые могут использоваться в качестве монотерапии и комбинированного лечения.

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция, симптоматическая терапия, лихорадка, боль, ибупрофен, парацетамол.

Для цитирования: Свистушкин В.М., Морозова С.В., Артамонова П.С. Симптоматическая терапия острых респираторных вирусных инфекций с поражением верхних дыхательных путей. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 37–42. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200489

Review

Symptomatic therapy of acute respiratory viral infections with damage to the upper respiratory tract

Valeriy M. Svistushkin[✉], Svetlana V. Morozova, Polina S. Artamonova

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

[✉]svvm3@yandex.ru

Abstract

Acute respiratory viral infections (ARVI) are an urgent problem for doctors of various specialties. Occupying a leading position in terms of accessibility to medical institutions, ARVI inflict significant economic damage due to the cost of drugs, as well as temporary disability of patients. The cause of ARVI can be the ingress of more than 200 different viral pathogens on the mucous membrane of the upper respiratory tract and, as a consequence, a decrease in its protective abilities with subsequent damage and the development of local and general inflammatory symptoms. The manifestations of acute respiratory viral infections are diverse, on the part of the ENT organs it is most often rhinorrhea, as well as discomfort, perspiration, sore throat, nasal congestion, decreased or loss of smell. For general intoxication syndrome in ARVI, severe headache, pain in muscles and joints, as well as general malaise and fever with an increase in body temperature of varying severity are characteristic. At the moment, there is no universal etiotropic drug for the treatment of acute respiratory viral infections, and therefore preference is given to symptomatic treatment. The use of symptomatic drugs is aimed at relieving such symptoms as pain of various localization and hyperthermia. The main drugs for such therapy are nonsteroidal anti-inflammatory drugs, which can be used as monotherapy and in combination therapy.

Key words: acute respiratory viral infection, symptomatic therapy, fever, pain, ibuprofen, paracetamol.

For citation: Svistushkin V.M., Morozova S.V., Artamonova P.S. Symptomatic therapy of acute respiratory viral infections with damage to the upper respiratory tract. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 37–42. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200489

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), приводящие к воспалительным поражениям слизистой оболочки верхних дыхательных путей, являются одной из наиболее актуальных и частых причин обращения пациентов к врачу-оториноларингологу.

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется более 1,5 млрд случаев ОРВИ, при этом различные респираторные вирусы поражают каждого жителя планеты 3–4 раза ежегодно [1, 2].

Среди всех инфекционных заболеваний, регистрируемых в России, 90% приходится на долю респираторных инфекций. Лидирующие позиции ОРВИ занимают и в структуре всех заболеваний дыхательного тракта. Около 40 млн случаев острых респираторных инфекций официально регистрируется на территории России, однако пациенты, страдающие от легких форм ОРВИ, зачастую не обращаются за медицинской помощью, в связи с чем реальное количество случаев может достигать 70 млн [3, 4].

Следует отметить, что дети переносят респираторные инфекции в несколько раз чаще, чем взрослые, а частота

ОРВИ как впервые зарегистрированной патологии у пациентов детского возраста составляет 60%, особенно часто от респираторных вирусных инфекций страдают дети с сопутствующей ЛОР-патологией [5, 6].

Для ОРВИ характерны сезонные вспышки. Так, заболеваемость в осенне-зимний период в течение недели может достигать 1 тыс. заболевших на 10 тыс. населения [3].

Учитывая высокую распространенность вирусных респираторных заболеваний, а также частоту их встречаемости во всем мире и на территории России, проблема остается актуальной не только для здравоохранения, но и для экономики. Во время ежегодных эпидемиологических вспышек ОРВИ экономический ущерб может достигать 6 млн дол. США на 100 тыс. населения и составляет 86% от урона, наносимого всеми инфекционными заболеваниями. Высокий уровень экономических и материальных затрат также обусловлен тем, что респираторные заболевания являются причиной 40% всех дней нетрудоспособности граждан ежегодно [2, 7].

Обращают на себя внимание и высокие цифры смертности пациентов с ОРВИ, которые достигают 250–500 тыс. человек

в год, несмотря на кажущуюся безопасность заболевания. Высокий риск вирусные заболевания верхних дыхательных путей несут для пожилых пациентов, детей, а также для лиц с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы, ЛОР-органов со снижением общего иммунитета [8].

ОРВИ – собирательное название, объединяющее большое количество заболеваний со схожими клиническими проявлениями, возбудителями которых могут являться более 250 различных вирусных агентов. Так, на территории России в 10–20% случаев причиной ОРВИ является вирус гриппа типа А и В, у 8–17% пациентов причиной становятся аденовирусы, парагрипп, респираторно-синцитиальные инфекции и риновирусы. Согласно мировой статистике в связи с достаточно трудной идентификацией возбудителя в 20–30% случаев этиология вирусных заболеваний верхних дыхательных путей остается неустановленной, а в 30–50% случаев к развитию ОРВИ приводит риновирус [1, 9, 10].

При респираторных вирусных заболеваниях основным источником заражения, которое происходит в первую очередь воздушно-капельным путем, выступает больной человек. Второй наиболее часто встречающийся путь заражения ОРВИ – контактный, при котором капли секрета из дыхательных путей больного, оседая и сохраняясь на различных предметах и поверхностях, попадают на кожные покровы рук здорового человека. Однако непосредственное попадание вируса на кожу не приводит к развитию ОРВИ. В последующем вирус достигает слизистых оболочек пациента в связи с многократным прикосновением руками к области лица (слизистая оболочка глаз, носа и рта) [11, 12].

К группе респираторных вирусов принадлежат те патогены, которые способны вызывать поражение слизистой оболочки как верхних, так и нижних дыхательных путей. Учитывая основной путь передачи, следует отметить, что респираторные вирусы попадают в организм человека со вдыхаемым потоком воздуха и первым барьером для них выступают именно ЛОР-органы. Слизистая оболочка верхних дыхательных путей обладает рядом защитных механизмов и при обычных условиях плохо проницаема для вирусных агентов, однако при совокупности ряда отягощающих факторов защитная функция эпителия ЛОР-органов может становиться уязвимой. К таким факторам можно отнести слишком низкую или высокую температуру вдыхаемого воздуха, его загрязнение, общее переохлаждение, эмоциональный стресс, нарушение углеводного обмена, гиповитаминоз, а также хронические воспалительные процессы, развивающиеся в слизистой оболочке носа и глотки [7].

В основе патогенеза ОРВИ лежит повреждение эпителия верхних дыхательных путей под воздействием иммунных, тканевых и клеточных факторов воспаления. Попадая на слизистую оболочку, вирус размножается и повреждает эпителиоциты, что в конечном итоге приводит к их гибели и нарушению целостности эпителиального покрова, а также сопровождается активным выбросом различных медиаторов воспаления и цитокинов. Такой патофизиологический каскад клинически проявляется отеком слизистой оболочки. Снижение местного иммунитета, срыв механизмов защиты эпителия и выраженный отек слизистой оболочки могут приводить к активации бактериальной флоры, а также стойкому нарушению физиологии слизистой оболочки верхних дыхательных путей и как следствие – к хронизации процесса. Учитывая сказанное, следует отметить, что своевременная диагностика и лечение острых вирусных поражений ЛОР-органов и их бактериальных осложнений чрезвычайно важны [13, 14].

Для большинства ОРВИ характерна типичная клиническая картина, в связи с чем диагностика не вызывает затруднений для врачей разных специальностей, в том числе для оториноларингологов. Клиническая картина ОРВИ представлена, как правило, двумя основными синдромами –

респираторным и общим интоксикационным. В соответствии с этим все симптомы можно разделить на местные и общие.

Синдром поражения респираторного тракта обусловлен воспалением его слизистой оболочки на различных уровнях. Таким образом при развитии острого вирусного ринита – воспаления слизистой оболочки полости носа – характерными симптомами являются заложенность носа, ринорея, зуд в носу, чиханье, снижение обоняния. При осмотре полости носа отмечаются гиперемия и отек слизистой оболочки, а также наличие слизистого отделяемого в носовых ходах [15].

При воздействии вирусов на слизистую оболочку задней стенки глотки и небных миндалин характерны развитие острого тонзиллофарингита и наличие у пациента таких жалоб, как сухость, першение в горле и выраженный болевой синдром. Для боли в горле, сопровождающей острый вирусный тонзиллофарингит, характерны усиление при глотании, иррадиация в уши. При проведении мезофарингоскопии можно отметить выраженную гиперемию и отечность слизистой оболочки задней стенки глотки, над поверхностью которой могут выступать лимфоидные фолликулы, воспалительные изменения со стороны небных дужек и малого язычка [16].

Для острого вирусного ларингита, сопровождающегося осиплостью голоса и/или афонией, кашлем с небольшим количеством слизистого секрета, характерными являются гиперемия и отек слизистой оболочки гортани, в особенности голосовых складок, которые при осмотре могут быть гиперемированы, отечны, инъецированы сосудами.

К синдрому общей интоксикации можно отнести такие симптомы, как выраженная головная боль, повышение температуры тела, лихорадка, общая слабость, разбитость и др. [2, 17–19].

Вирусное поражение ЛОР-органов, как правило сопровождается легкой или умеренной интоксикацией, которая клинически проявляется субфебрилитетом, болью в мышцах и суставах, а также выраженной головной болью. Однако комплекс симптомов и клиническая картина могут отличаться в зависимости от конкретного вирусного возбудителя.

Острое начало заболевания с проявлением симптомов интоксикации (головная боль в области лба, общая слабость, повышение температуры, озноб) и признаков острого фарингита с последующим возможным развитием ларинготрахеита характерно для вируса гриппа, относящегося к семейству *Orthomyxoviridae*.

Первым и наиболее значимым симптомом для ОРВИ, вызванных семейством парамиксовирусов (вирус парагриппа и респираторно-синцитиальный вирус), является ринит, протекающий с выраженной заложенностью носа. В отличие от гриппа для парагриппа и респираторно-синцитиальной инфекции характерны постепенное развитие и наличие субфебрильной температуры. Реже возможно присоединение симптомов ларингита и фарингита [6, 20–22].

Клинические проявления ОРВИ, причиной которых являются риновирусы, принадлежащие к семейству пикорнавирусов, связаны с развитием ринита и риносинусита. На фоне нормальной или субфебрильной температуры тела и общего недомогания отмечаются обильное отделяемое из носа и сухой кашель, также возможно развитие конъюнктивита.

Семейство аденовирусов – частая причина поражения верхних дыхательных путей и пищеварительного тракта. Зачастую вирусы этого семейства могут персистировать на поверхности небных миндалин, чем обусловлена клиническая картина острого тонзиллофарингита с возможным присоединением симптомов ларингита, в том числе приступообразного сухого кашля.

Лечение острых респираторных вирусных инфекций с поражением верхних дыхательных путей можно разделить



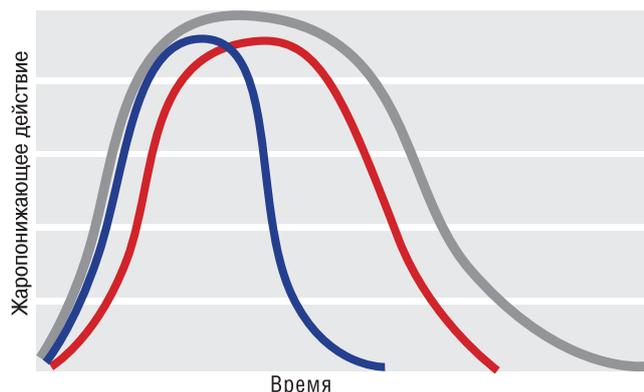
ИБУКЛИН. ДВОЙНАЯ СИЛА ПРОТИВ ЖАРА И БОЛИ!

Парацетамол 325 мг + Ибупрофен 400 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ²	ПАРАЦЕТАМОЛ	ИБУПРОФЕН
жаропонижающий	+++	+
анальгетический	+++	++
противовоспалительный	-	++
анти тромботический	-	+

- Выраженный жаропонижающий, анальгетический и противовоспалительный эффект.
- Фармакодинамически оправданная комбинация: парацетамол + ибупрофен².
- Эффективность комбинации выше, чем компонентов по отдельности¹.

Эффективность комбинированной терапии парацетамол + ибупрофен доказана в рандомизированном исследовании (Уровень доказательности В)³.

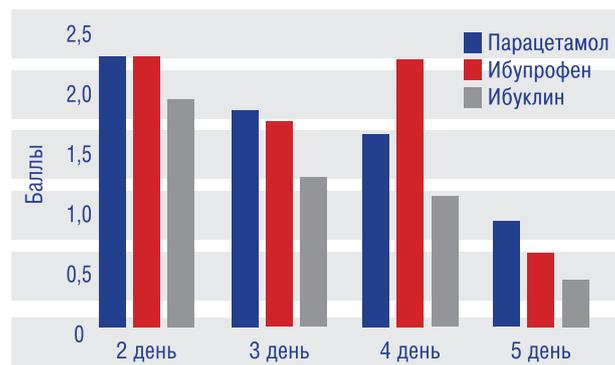


■ Парацетамол ■ Ибупрофен ■ Парацетамол+Ибупрофен

Комбинация парацетамол + ибупрофен увеличивает время без лихорадки в течение суток на 4,4 часа по сравнению с парацетамолом, и на 2,5 часа по сравнению с ибупрофеном³.

Комбинация парацетамол + ибупрофен эффективнее купирует боль, чем моно препараты⁴.

Динамика выраженности болевого синдрома со 2-го по 5-й день лечения



Анализ динамики выраженности болевого синдрома показал тенденцию к устойчивому регрессу боли с 3-го дня лечения, особенно на фоне приема Ибуклина:

- 3-й день - в 1,21-1,33 раза,
- 4-й день - в 1,45-1,88 раза,
- 5-й день - в 1,45-1,88 раза

($p < 0,05$)

1. Инструкция по медицинскому применению Ибуклин®. Рег. номер: П N011252/01

2. УДК: 616-089.5 (048.8) Нестероидные противовоспалительные средства: анестезиологическая эффективность и основы безопасного применения (обзор литературы) Р.И.Григоревич, Е.А.Немахова, А.А.Лаврентьев, П.А.Попов, Клиническая фармакология анальгетиков-антипиретиков: ибупрофен и его место среди современных безрецептурных препаратов Д.А.Рождественский – Лечебное дело, 2016 – lech-delo.by.

3. Alastair D Hay, Niamh M Redmond, Margaret Fletcher, Tim J Peters; Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomized controlled trial; BMJ 2008; 337:a1302

4. Баранова Л.Н. с соавт., Эффективность и безопасность комбинации ибупрофен/парацетамол при лихорадочном и болевом синдромах в амбулаторной практике, Клинический опыт, Фарматека №1-2012*

на три основных составляющих: этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия.

Этиотропное лечение респираторных вирусных инфекций заключается в назначении препаратов, обладающих прямым противовирусным действием, таких как ингибиторы М2-каналов (римантадин, амантадин), ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир), аналоги нуклеозидов [23, 24].

Ряд исследований отмечает эффективность использования интерферонов и их индукторов для лечения различных ОРВИ. Препараты выпускаются в разных лекарственных формах, таких как капли, спреи и суппозитории. Применение различных интерферонов возможно как при лечении, так и с целью профилактики ОРВИ [18, 25].

На сегодняшний день использование этиотропной противовирусной терапии ограничено рядом факторов, к которым можно отнести высокие риски развития побочных и системных токсических эффектов, а также высокую стоимость препаратов. Следует отметить, что большинство противовирусных препаратов направлены на лечение и профилактику вируса гриппа и являются малоэффективными для лечения других респираторных вирусов, поражающих ЛОР-органы [7, 26].

На сегодняшний день разработка универсального противовирусного препарата остается нерешенной задачей, в связи с чем особое внимание уделяется симптоматической терапии, целью которой в первую очередь является купирование основных жалоб пациентов.

К таким препаратам относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), муколитики, сосудосуживающие препараты и другие, требующие одновременного назначения в связи с многообразием клинических проявлений респираторных вирусных заболеваний. Обращает на себя внимание применение комбинированных препаратов, направленных на купирование сразу нескольких клинических симптомов. Использование таких препаратов не только эффективно, но и удобно для пациента [11, 27, 28].

Одними из самых частых жалоб пациентов при ОРВИ любой этиологии являются повышение температуры тела и боль различной локализации и интенсивности.

В основе патогенеза развития синдрома общей интоксикации, одними из проявлений которого считаются лихорадка, а также головная и мышечная боль, лежит воспалительная реакция.

Воспаление представляет собой комплекс сосудисто-тканевых реакций и носит защитно-приспособительный характер. В ответ на проникновение и внедрение в слизистую оболочку верхних дыхательных путей повреждающего фактора (вируса) запускается каскад последовательных реакций, которые сопровождаются выработкой большого количества биологически активных веществ – медиаторов воспаления. Наиболее важными из них являются простагландины, цитокины и лейкотриены, которые, в свою очередь, являются метаболитами арахидоновой кислоты. В ходе превращения арахидоновой кислоты происходит повышение уровня медиаторов воспаления (простагландинов и лейкотриенов) в очаге воспалительной реакции, что, со своей стороны, сопровождается увеличением сосудистой проницаемости, изменением микроциркуляции, стимуляцией секреции слизи. В последующем за счет активной выработки цитокинов и привлечения в очаг воспаления нейтрофильных и эозинофильных клеток возникает повторное повреждение тканей, и замыкается «порочный круг» воспалительной реакции.

Учитывая патогенетические реакции, которые обуславливают развитие воспаления и его клинических проявлений, для купирования симптомов целесообразным остается использование НПВП.

Препараты из данной группы ингибируют фермент циклооксигеназу (ЦОГ), под воздействием которого происходит синтез простагландинов из арахидоновой кислоты. При этом

следует учитывать, что ингибирование ЦОГ-2 ведет к развитию анальгезирующего и противовоспалительного эффекта, в свою очередь, с подавлением работы фермента ЦОГ-1 связано развитие побочных реакций препаратов. В связи с этим преимущественными в использовании являются средства, подавляющие активность ЦОГ-2 [29–31].

При выборе конкретного НПВП следует учитывать не только его жаропонижающую и анальгетическую активность, но и такие факторы, как безопасность использования, риск развития побочных эффектов, удобство в применении, адекватный путь введения, обеспечивающий оптимальную терапевтическую концентрацию препарата в крови.

На сегодняшний день, согласно рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, критериям эффективности и безопасности соответствуют два препарата – ибупрофен и парацетамол [32, 33].

Парацетамол является производным парааминофенола и оказывает центральное противовоспалительное действие, ингибируя ЦОГ преимущественно в центральной нервной системе. Блокирование циклооксигеназного пути ингибирует синтез простагландинов в области центра терморегуляции и боли. Препарат центрального действия оказывает быстрый, но кратковременный анальгезирующий и жаропонижающий эффект [34].

Ибупрофен оказывает как центральное, так и периферическое противовоспалительное действие непосредственно в очаге воспаления. Механизм его действия обусловлен неселективным блокированием ЦОГ-1 и ЦОГ-2, также препарат обладает умеренным иммуномодулирующим действием и стимулирует выработку эндогенного интерферона. Ибупрофен, в отличие от парацетамола, оказывает длительный и стойкий обезболивающий и антипиретический эффект [35].

Препарат Ибуклин®, зарегистрированный на территории России, содержит в своем составе 400 мг ибупрофена и 325 мг парацетамола. Комбинация двух препаратов приводит к пролонгированию анальгетического и жаропонижающего эффекта, при этом одновременное использование парацетамола и ибупрофена показывает не только достоверную клиническую, но и экономическую эффективность в сравнении с монотерапией. Благодаря применению фиксированных доз в препарате Ибуклин® опасность передозировки и развития токсических реакций сводится к минимуму. Препараты, обеспечивая суммарный эффект, практически не влияют на фармакокинетические свойства друг друга и хорошо переносятся.

Таким образом, комбинация центрального и периферического ингибитора фермента ЦОГ-1 и ЦОГ-2, реализованная в препарате Ибуклин®, оказывает быстроразвивающийся и длительный жаропонижающий, обезболивающий и противовоспалительный эффект, помогая добиться купирования симптомов ОРВИ. Применение комбинации парацетамола и ибупрофена с целью облегчения жалоб пациентов, обусловленных развитием общеинтоксикационного и болевого синдрома, доказало свою эффективность и безопасность в ряде клинических исследований [36–39].

Показанием к применению такой комбинации является симптоматическая терапия острых респираторно-вирусных заболеваний (ОРВИ), сопровождающихся высокой температурой, ознобом, головной болью, болью в мышцах и суставах, горле; острые инфекционно-воспалительные заболевания верхних и средних отделов дыхательных путей (тонзиллофарингит, ларингит, трахеит), а также болевой синдром слабой или умеренной интенсивности различной этиологии [40].

Таким образом, лечение и профилактика вирусных инфекций с поражением верхних отделов дыхательных путей остается на сегодняшний день актуальной задачей.

Рациональный и своевременный подход к выбору препаратов для симптоматического лечения ОРВИ помогает не только купировать основные симптомы заболевания и об-

легчить его течение, но и предупредить возможное развитие осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Орлова Н.В., Чукаева И.И. Современные подходы к терапии острых респираторных вирусных инфекций верхних дыхательных путей. Мед. совет. 2017; 5: 58–64. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-5-58-64 [Orlova N.V., Chukaeva I.I. Sovremennye podkhody k terapii ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii verkhnikh dykhatel'nykh putei. Med. sovet. 2017; 5: 58–64. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-5-58-64 (in Russian).]
- Яковлева Е.В., Хурса Р.В. Современные подходы к лечению и профилактике острой респираторной инфекции в амбулаторной терапевтической практике. Учебное пособие. Минск: БГМУ, 2015; с. 1–28. <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/8312> [Yakovleva E.V., Hursa R.V. Modern approaches to the treatment and prevention of acute respiratory infection in outpatient therapeutic practice. Tutorial. Minsk, BGMU, 2015; p. 1–28. <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/8312> (in Russian).]
- Свиштушкин В.М., Никифорова Г.Н., Власова Н.П. Возможности лечения больных с острыми респираторными вирусными инфекциями в настоящее время. Лечащий врач. 2013; 1: 52. <https://www.lvrach.ru/2013/01/15435605> [Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Vlasova N.P. Current possibilities in treating patients with acute respiratory viral infections. Lechashchiy Vrach 2013; 1: 52. <https://www.lvrach.ru/2013/01/15435605> (in Russian).]
- Зайцев А.А. Направления фармакотерапии и профилактики острых респираторных вирусных инфекций. РМЖ. 2009; 17 (23): 1525. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17996323> [Zajcev A.A. Napravleniya farmakoterapii i profilaktiki ostrykh respiratornykh virusnykh infekcij. RMJ. 2009; 17 (23): 1525. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17996323> (in Russian).]
- Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. 2002; с. 69. [Ostrye respiratornye zabolevaniya u detei: lechenie i profilaktika. Nauchno-prakticheskaya programma Soyuza pediatrov Rossii. Mezhdunarodnyi fond ohrany zdorov'ya materi i rebenka. 2002; p. 69 (in Russian).]
- Нисевич Л.Л. и др. Подходы к терапии острых респираторных инфекций и гриппа при сезонном увеличении заболеваемости. Вopr. совр. педиатрии. 2015; 14 (1): 64–9. <https://cyberleninka.ru/article/n/podhody-k-terapii-ostrykh-respiratornykh-infektsiy-i-grippa-pri-sezonnom-uvelicchenii-zabolevaemosti/viewer> [Nisevich L.L. et al. Podkhody k terapii ostrykh respiratornykh infektsii i gripa pri sezonnom uvelicchenii zabolevaemosti. Vopr. sovr. pediatrii. 2015; 14 (1): 64–9. <https://cyberleninka.ru/article/n/podhody-k-terapii-ostrykh-respiratornykh-infektsiy-i-grippa-pri-sezonnom-uvelicchenii-zabolevaemosti/viewer> (in Russian).]
- Артюшкин С.А., Еремина Н.В. Дифференциальная диагностика и рациональная терапия вирусных поражений верхних дыхательных путей. РМЖ. 2016; 24 (4): 245–50. https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Differencialnaya_diaagnostika_i_racionalnayaterapiya_virusnyh_porazheniy_verhnih_dyhatelnykh_putey/ [Artyushkin S.A., Eremina N.V. Differencial'naya diagnostika i racional'naya terapiya virusnyh porazheniy verhnih dyhatel'nykh putei. RMZH. 2016; 24 (4): 245–50. https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Differencialnaya_diaagnostika_i_racionalnayaterapiya_virusnyh_porazheniy_verhnih_dyhatelnykh_putey/ (in Russian).]
- Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.Л. Современные представления об инфекционной патологии и основные направления совершенствования стратегии ее профилактики. Вестн. РАМН. 2000; 1: 3–7. [Pokrovskii V.I., Onishchenko G.G., Cherkasskii B.L. Sovremennye predstavleniya ob infektsionnoi patologii i osnovnye napravleniya sovershenstvovaniya strategii ee profilaktiki. Vestn. RAMN. 2000; 1: 3–7 (in Russian).]
- Бартлетт Д. Инфекции дыхательных путей. Пер. с англ. М.: Бином, 2000; с. 192. <https://www.nehudlit.ru/books/infektsii-dykhatelnykh-putey.html> [Bartlett D. Respiratory tract infections. Per. s angl. Moscow: Binom, 2000; p. 192. <https://www.nehudlit.ru/books/infektsii-dykhatelnykh-putey.html> (in Russian).]
- Карпухин Г.И., Карпухина О.Г. Диагностика, профилактика и лечение острых респираторных заболеваний. СПб.: Гиппократ, 2000. [Karpukhin G.I., Karpukhina O.G. Diagnostics, prevention and treatment of acute respiratory diseases. Saint Petersburg: Gippokrat, 2000 (in Russian).]
- Симонайтес С.В. Оптимизация лечебно-диагностических мероприятий в группе часто болеющих острыми респираторными заболеваниями. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2007. https://static.freereferats.ru/_avtoreferats/01004307286.pdf [Simonajtes S.V. Optimizaciya lechebno-diaagnosticheskikh meropriyatij v grupe chasto boleyushchih ostrymi respiratornymi zabolevaniyami. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Voronezh, 2007. https://static.freereferats.ru/_avtoreferats/01004307286.pdf (in Russian).]
- Беляев А.Л., Слепушкин А.Н. Современное состояние проблем гриппа и острых респираторных заболеваний (ОРЗ). РЭТ-инфо. 2004; 4: 29–33. [Belyaev A.L., Slepushkin A.N. Sovremennoe sostoyanie problem gripa i ostrykh respiratornykh zabolevanij (ORZ). RET-info. 2004; 4: 29–33 (in Russian).]
- Пальчун В.Т. Предупредить хронизацию и осложнения острого воспаления ЛОР-органов. Вестн. оториноларингологии. 2009; 2: 4–6. [Pal'chun V.T. Predupredit' hronizatsiyu i oslozhneniya ostrogo vospaleniya LOR-organov. Vestn. otorinolaringologii. 2009; 2: 4–6 (in Russian).]
- Skoner DP et al. Urinary histamine metabolite elevations during experimental influenza infection. Ann Allergy, Asthma Immunol 2001; 87 (4): 303–6. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62244-2
- Баранов А.А. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергией к белкам коровьего молока. 2015. <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/107.html>. [Baranov A.A. et al. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po okazaniyu medicinskoj pomoshchi detyam s allergiej k belkam korov'ego moloka. 2015. <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/107.html> (in Russian).]
- Molsaas WJ et al. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. Jama 2004; 291 (13): 1587–95. <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/198485>
- Сергиенко Е.Н., Астапов А.А. Респираторный синдром при инфекционных заболеваниях у детей. Учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2015; с. 1–44. <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/8301> [Sergienko E.N., Astapov A.A. Respiratory syndrome in infectious diseases in children. Educational-methodical manual. Minsk: BGMU, 2015; p. 1–44. <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/8301> (in Russian).]
- Ершов Ф.И., Касьянова Н.В., Полонский В.О. Возможна ли рациональная фармакотерапия гриппа и других ОРВИ. Инфекция и антимикробная терапия. 2003; 6: 3–9. [Ershov F.I., Kasianova N.V., Polonskii V.O. Vozmozhna li ratsional'naya farmakoterapiya gripa i drugikh ORVI. Infektsiya i antimikrobnaya terapiya. 2003; 6: 3–9 (in Russian).]
- Tregoning JS, Schwartze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. Clin Microbiol Rev 2010; 23 (1): 74–98. DOI: 10.1128/CMR.00032-09
- Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых. Клинические рекомендации. Утв. решением пленума правления Нац. науч. общества инфекционистов 30 окт. 2014 г. 2014; с. 69. [Ostrye respiratornye virusnye infekcii u vzroslykh: Klinicheskie rekomendacii. Utv. resheniem plenuma pravleniya Nac. nauch. obshchestva infekcionistov 30 okt. 2014 g. 2014; p. 69 (in Russian).]
- Чугунова О.Л., Мелехина Е.В. Рациональная терапия острой респираторной вирусной инфекции у новорожденных и детей первого года жизни. Эффективная фармакотерапия. 2015; 41: 22–9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25067110> [Chugunova O.L., Melekhina E.V. Racional'naya terapiya ostroj respiratornoj virusnoj infekcii u novorozhdennykh i detej pervogo goda zhizni. Effektivnaya farmakoterapiya. 2015; 41: 22–9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25067110> (in Russian).]
- Смирнов В.С. Современные средства профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. СПб.: ФАРМиндекс. 2008. http://www.medbooks.org/index.files/book/Infekcionnye_bolezni/014490/Lechenie_grippa.2008.pdf [Smirnov V.S. Sovremennye sredstva profilaktiki i lecheniya gripa i ORVI. Saint Petersburg: FARMindeks. 2008. http://www.medbooks.org/index.files/book/Infekcionnye_bolezni/014490/Lechenie_grippa.2008.pdf (in Russian).]
- Calfee DP, Hayden FG. New approaches to influenza chemotherapy. Drugs 1998; 56 (4): 537–53. <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-199856040-00003>
- Hruska JF et al. Effects of ribavirin on respiratory syncytial virus in vitro. Antimicrob Agents Chemother 1980; 17 (5): 770–5. <https://aac.asm.org/content/17/5/770.short>
- Centers for Disease Control and Prevention et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000; 49 (3): 1–28. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5408a1.htm>
- Анготова И.Б. Острые респираторные инфекции. Взгляд оториноларинголога. Мед. совет. 2013; 4–2: 16–22. <https://cyberleninka.ru/article/n/ostrye-respiratornye-infektsii-vzglyad-otorinolaringologa/viewer> [Angotoeva I.B. Ostrye respiratornye infektsii. Vzglyad otorinolaringologa. Med. sovet. 2013; 4–2: 16–22. <https://cyberleninka.ru/article/n/ostrye-respiratornye-infektsii-vzglyad-otorinolaringologa/viewer> (in Russian).]
- Дворецкий Л.И., Полевщиков А.В., Солоков А.С. Эффективность противовоспалительной терапии при острых респираторных вирусных инфекциях у взрослых в амбулаторной практике: результаты программы «ЭСКУЛАП». Consilium Medicum. 2006; 8 (10): 20–5. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20504061> [Dvoretckii L.I., Polevshchikov A.V., Sokolov A.S. Effektivnost' protivovospalitel'noi terapii pri ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiyakh u vzroslykh v ambulatornoj praktike: rezul'taty programmy "ESKULAP". Consilium Medicum. 2006; 8 (10): 20–5 (in Russian).]

28. Lowenstein SR, Parrino TA. Management of the common cold. *Advanc Int Med*. 1987; 32: 207–33. <https://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=8062553>
29. Морозова Т.Е., Рыкова С.М. Ибупрофен в практике врача-терапевта: возможности в купировании болевых синдромов. *Лечащий врач*. 2013; 1: 75–9. <https://www.lvrach.ru/2013/01/15435613> [Morozova T.E., Rykova S.M. Ibuprofen v praktike vracha-terapevta: vozmozhnosti v kupirovani bolevykh sindromov. *Lechashchii vrach*. 2013; 1: 75–9. <https://www.lvrach.ru/2013/01/15435613> (in Russian).]
30. Григорьева Н.Ю., Майорова М.В. Противовоспалительная терапия респираторных заболеваний фенспиридом. *РМЖ: Болезни дыхательных путей*. 2015; 1. Репринт. <https://elibrary.ru/item.asp?id=23820376> [Grigor'eva N.Yu., Maiorova M.V. Protivovospalitel'naya terapiya respiratornykh zabolevaniy fenspiridom. *RMZh: Bolezni dykhatel'nykh putei*. 2015; 1. Reprint. <https://elibrary.ru/item.asp?id=23820376> (in Russian).]
31. Баранов А.А. и др. Оптимизация жаропонижающей терапии у детей раннего возраста с респираторными вирусными инфекциями. *Рос. педиатрич. журн*. 1999; 5: 52–4. [Baranov A.A. et al. Optimizatsiya zharoponizhaiushchei terapii u detei rannego vozrasta s respiratornymi virusnymi infektsiyami. *Ros. pediatrich. zhurn*. 1999; 5: 52–4 (in Russian).]
32. Локшина Э.Э. и др. Использование жаропонижающих препаратов у детей с острыми респираторными инфекциями. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н.Сперанского*. 2010; 89 (2). <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-zharoponizhayuschih-preparatov-u-detey-s-ostrymi-respiratornymi-infektsiyami/viewer> [Lokshina E.E. et al. Ispolzovanie zharoponizhaiushchikh preparatov u detei s ostrymi respiratornymi infektsiyami. *Pediatriia. Zhurn. im. G.N.Speranskogo*. 2010; 89 (2). <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-zharoponizhayuschih-preparatov-u-detey-s-ostrymi-respiratornymi-infektsiyami/viewer> (in Russian).]
33. McCormack K, Urquhart E. Correlation between nonsteroidal anti-inflammatory drug efficacy in a clinical pain model and the dissociation of their anti-inflammatory and analgesic properties in animal models. *Clin Drug Invest* 1995; 9 (2): 88–97. <https://link.springer.com/article/10.2165/00044011-199509020-00005>
34. Каратеев А.Е. Простой анальгетик парацетамол. *ПМЖ*. 2010; 18 (9): 581–91. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18228796> [Karateev A.E. Prostoj anal'getik paracetamol. *PMZH*. 2010; 18 (9): 581–91. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18228796> (in Russian).]
35. Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25 (9): 2207–22. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1185/03007990903116255>
36. Баранова Л.Н. и др. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации ибупрофен/парацетамол при лихорадочном и болевом синдромах в амбулаторной практике. *Фарматека*. 2012; 5: 69–76. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17804557> [Baranova L.N. et al. Effektivnost' i bezopasnost' fiksirovannoi kombinatsii ibuprofen/paracetamol pri likhorochnom i bolevom sindromakh v ambulatornoi praktike. *Farmateka*. 2012; 5: 69–76. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17804557> (in Russian).]
37. Erlweyn-Lajeunesse MDS et al. Randomised controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever. *Arch Dis Childhood* 2006; 91 (5): 414–6. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2005.087874>
38. Pashapour N, Maccoei AA, Golmohammad Lou S. Alternating ibuprofen and acetaminophen in the treatment of febrile hospitalized children aged 9-24 months. *Iran J Pediatr* 2009; 19 (2): 164–8. <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-67549123808&origin=inward&txGid=49cb33a48cb0268f9028cfd2d200205a>
39. Hollinghurst S, Redmond N, Costelloe C et al Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): economic evaluation of a randomized controlled trial. *BMJ* 2008; 337: 1490–99.
40. Котлуков В.К., Блохин Б.М., Антипова Н.В. Применение комбинированных форм жаропонижающих средств для купирования лихорадки у детей. *Мед. совет*. 2016 (7): 108–13. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-07-108-113 [Kotlukov V.K., Blokhin B.M., Antipova N.V. Primenenie kombinirovannykh form zharoponizhaiushchikh sredstv dlia kupirovaniia likhoradki u detei. *Med. sovet*. 2016 (7): 108–13. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-07-108-113 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Свистушкин Валерий Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. болезней уха, горла и носа, ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: svvm3@yandex.ru

Морозова Светлана Вячеславовна – д-р мед. наук, проф., каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: doctormorozova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1458-6279

Артамонова Полина Сергеевна – аспирант каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: polina_lokshina2901@mail.ru

Valeriy M. Svistushkin – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: svvm3@yandex.ru

Svetlana V. Morozova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: doctormorozova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1458-6279

Polina S. Artamonova – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: polina_lokshina2901@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.11.2020



ВОПРОСЫ ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Главный редактор –
А.А. Зайцев

Пациенты с легочной артериальной гипертензией в условиях пандемии COVID-19

Интервью с С.Н. Авдеевым

Для цитирования: Пациенты с легочной артериальной гипертензией в условиях пандемии COVID-19. Интервью с С.Н. Авдеевым. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 44–46. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200539

Interview

Patients with pulmonary arterial hypertension in the context of the COVID-19 pandemic

Interview with S.N. Avdeev

For citation: Patients with pulmonary arterial hypertension in the context of the COVID-19 pandemic. Interview with S.N. Avdeev. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 44–46. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200539

Почти год человечество ищет выход из непростой ситуации, сложившейся в результате пандемии COVID-19. И, несмотря на то, что основные усилия брошены именно на борьбу с коронавирусной инфекцией, необходимо изыскивать ресурсы и возможности для оказания действенной медицинской помощи всем нуждающимся. На вопросы о проблемах пациентов с легочной гипертензией (ЛГ) отвечает главный внештатный специалист-пульмонолог Минздрава России, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор Сергей Николаевич Авдеев.



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 легких, той же хронической обструктивной болезни легких как осложнения хронической дыхательной недостаточности, – это огромное число больных.

Из интервью С.Н. Авдеева: Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 9–11.

– Сергей Николаевич, по определению, ЛГ – тяжелая патология сердечно-сосудистой системы, которая при отсутствии лечения имеет крайне неблагоприятный прогноз. Возрастает ли риски у пациентов с ЛАГ в условиях пандемии, и, если да, чем это обусловлено?

– Результаты исследований, опубликованные на текущий момент, дают противоречивую информацию: есть данные как о достаточно благоприятном течении коронавирусной инфекции у пациентов с ЛГ, так и о неблагоприятных исходах у этой группы больных.

В работах испанских и американских ученых продемонстрированы хорошие результаты у пациентов с ЛГ, в том числе и с хронической тромбоэмболической ЛГ на фоне COVID-19: больные достаточно легко переносили коронави-

русную инфекцию с неплохими исходами болезни по ЛАГ, почти не было летальных исходов. У данного эффекта есть объяснение: дело в том, что пациенты с ЛАГ имеют дефект эндотелия, тогда как для диффузного течения вирусной инфекции очень важен сохранный эндотелий. Также обсуждается и защитная роль лекарственной терапии, которую получают эти пациенты, – ЛАГ-специфичные и антикоагулянтные препараты, обладающие протективным действием.

Обратная сторона медали продемонстрирована в исследованиях немецких, британских и китайских ученых: в условиях пандемии COVID-19 пациенты с ЛАГ были лишены возможности получать необходимые консультации специалистов и регулярную терапию своими препаратами, результатом этого явились неблагоприятные исходы у некоторых пациентов.

– Сергей Николаевич, Вы ссылаетесь на зарубежные работы. Есть ли отечественные публикации, позволяющие делать предварительные выводы?

– Подобных крупных исследовательских работ в России пока нет. Поскольку в период пандемии COVID-19 научные центры кардиологии Санкт-Петербурга, Москвы и других городов входили в зону ковида (к примеру, Сеченовский университет до сих пор находится в ней), то пациентов с ЛАГ они могли консультировать только дистанционно. Нам еще предстоит обобщить полученные материалы по данной проблеме, но, общаясь с коллегами, мы вынуждены констатировать, что в период пандемии у нас были свои потери среди этих больных, связанные с нерегулярностью терапии, обусловленной сложностью доступа к лекарственным препаратам. Это, к сожалению, приводит к неблагоприятным исходам данного тяжело быстро прогрессирующего заболевания.

– Если говорить о терапии ЛАГ, то меняются ли ее цели в условиях коронавирусной инфекции?

– Цели не изменились: достижение статуса низкого риска как было целью терапии ЛАГ, так и остается, а вот определенные сложности в условиях пандемии возникают. В регулярную оценку риска входят так называемые инвазивные параметры гемодинамики, основанные на катетеризации легочной артерии. И, конечно, такое обследование намного сложнее организовать в период пандемии, поскольку сократилось количество центров, где его можно провести. В связи с этим все больше возрастает роль неинвазивных методов оценки рисков.

– Где и как проводить обследование пациентов с ЛАГ?

– Если говорить о катетеризации как о том методе, который в основном проводится в экспертных центрах, то число

ЛАГ прогрессирует незаметно¹

ВРЕМЯ БЕСЦЕННО... ДОБАВЬТЕ АПБРАВИ

На **40%** снижает риск прогрессирования заболевания/смерти у всех пациентов с ЛАГ независимо от линии терапии²

На **64%** снижает риск прогрессирования заболевания/смерти у пациентов с ЛАГ при раннем добавлении в тройной комбинации терапии³

5-летняя выживаемость пациентов составляет **76%** при более раннем добавлении Апбрави⁴

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ АПБРАВИ⁵

Регистрационный номер: ЛП-005577. Торговое наименование: Апбрави. Международное непатентованное наименование: селексипаг. Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой. Показания: Апбрави показан для длительного лечения лёгочной артериальной гипертензии у взрослых пациентов (ЛАГ, группа I по классификации ВОЗ) II-IV ФК по классификации ВОЗ, с целью предотвращения прогрессирования заболевания. Апбрави эффективен в комбинации с АРЭ и/или иФДЭ-5, или в составе тройной терапии с АРЭ и иФДЭ-5, или в монотерапии. Эффективность Апбрави доказана в отношении идиопатической и наследственной ЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, ЛАГ, ассоциированной с компенсированным простым врождённым пороком сердца. Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему и вспомогательным веществам; тяжёлая ишемическая болезнь сердца или нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда, перенесённый в течение предшествующих 6 месяцев; декомпенсированная сердечная недостаточность при отсутствии пристального наблюдения врача; тяжёлые нарушения сердечного ритма; цереброваскулярные заболевания (например, переходящее нарушение мозгового кровообращения, инсульт), перенесённые в течение предшествующих 3 месяцев; врождённые или приобретённые пороки сердца с клинически значимыми нарушениями функции миокарда, не связанными с ЛАГ; совместное применение с мощными ингибиторами СYP2C8 (например, гемфиброзилом); беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). С осторожностью: у пациентов с артериальной гипотензией, у пациентов с веноокклюзионной болезнью лёгких, при совместном применении с умеренными ингибиторами изофермента СYP2C8 (например, клопидогрелем, деферазироксом, терифлуномидом), у пациентов старше 75 лет (ограниченный опыт применения), у пациентов с нарушением функции печени тяжёлой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), у пациентов с нарушением функции почек тяжёлой степени (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), у пациентов с гипертиреозом и у женщин детородного возраста. Способ применения и дозы: Апбрави применяют внутрь 2 раза в сутки (утром и вечером), запивая необходимым количеством воды. Титрование дозы. Для каждого пациента с помощью титрования дозы должна быть подобрана индивидуальная максимальная переносимая доза, в диапазоне от 200 мкг 2 раза в день до 1600 мкг 2 раза в день (индивидуальная поддерживающая доза). Рекомендуемая начальная доза – 200 мкг 2 раза в день с интервалом примерно 12 ч между приёмами. Дозу увеличивают с шагом 200 мкг 2 раза в день, обычно с периодичностью 1 раз в неделю. В начале терапии и в начале каждого этапа повышения дозы рекомендуется принимать первую дозу вечером. Побочное действие: наиболее часто отмечавшимися нежелательными реакциями являются головная боль, диарея, тошнота, рвота, боль в челюсти, боль в конечностях, артралгия, приливы крови к лицу и верхней половине тела. Данные реакции наиболее часто наблюдаются во время титрования дозы.

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

Литература: 1. Noel ZR et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Am J Health-Syst Pharm.* 2017; 74:1135-41. 2. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al; for the GRIPHON Investigators. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Eng J Med.* 2015;373(26):2522-2533. 3. Coghlan JG, Channick R, Chin K, et al. Targeting the prostacyclin pathway with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from the randomized controlled GRIPHON study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2018;18(1):37-47. 4. Galisè N, et al. Presented at ESC 2018 5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Апбрави. Регистрационный номер ЛП-005577.

Реклама
СР-169896

таких точек очень ограничено – это крупные федеральные центры. С неинвазивными методами ситуация намного проще, возможности для их проведения в региональных центрах существуют практически везде. Хочу пояснить, что такое неинвазивные методы оценки. В ряде исследований в этом качестве выбрано несколько параметров: функциональный класс ЛГ, определение дистанции 6-минутной ходьбы, маркеры – мозговые натрийуретические пептиды. Набор данных показателей позволяет в достаточной степени оценить риски пациентов, но в основном неинвазивная оценка хорошо работает у пациентов с более легким течением заболевания, находящихся ближе к зоне комфорта, низкого риска. Тем не менее вполне вероятно, что это перспектива, поскольку число неинвазивных маркеров может увеличиваться. В них, безусловно нужно включать и оценку эхокардиографии – ценнейший метод, позволяющий значительно обогатить информацию с точки зрения рисков пациента с ЛАГ.

– **Какие подходы к терапии пациентов с ЛАГ существуют в настоящее время?**

– Ответ на этот вопрос довольно прост: ЛАГ-специфическая терапия. Число препаратов этой группы ограничено. Их действие объясняется влиянием на сигнальные пути патогенеза ЛГ. Наиболее перспективной, как и при многих других заболеваниях, является комбинированная терапия. Зачастую она должна быть назначена с самого начала, т.е. с момента постановки диагноза, так называемая стартовая комбинированная терапия: два, а у некоторых тяжелых пациентов и три препарата сразу. Такой подход, являясь наиболее обоснованным и доказанным, позволяет минимизировать риски прогрессирования, госпитализации, ухудшения. На фоне комбинированной терапии мы можем говорить и об улучшении прогноза больных. Если сегодня рассматривать всех наших пациентов, получающих лекарственную терапию, то подавляющее большинство из них – кандидаты на комбинацию. За монотерапией стоит небольшое число пациентов, успешно принимающих один-единственный препарат, все остальные, а их большинство, должны получать комбинированную терапию.

– **Таким образом, благодаря комбинированной терапии можно минимизировать риск прогрессирования заболевания?**

– Да, комбинированная терапия и регулярная оценка состояния пациента. Если мы видим, что пациент ухудшается, то предпринимаются все возможные усилия для увеличения объема терапии.

– **С учетом выхода на рынок нового перорального препарата, воздействующего на путь простаглицлина, изменилась ли лекарственная терапия ЛАГ?**

– Механизм действия ЛАГ-специфических препаратов реализуется благодаря воздействию на один из трех сигнальных путей развития патологии: путь эндотелина, оксида азота, простаглицлина. В арсенале врачей раньше был только один препарат, влияющий на путь простаглицлина, – ингаляционный илопрост. Появление новой удобной таблетированной

формы, оказывающей влияние на этот сигнальный путь, расширяет возможности влияния на важный фактор патогенеза ЛАГ и ее терапию. Речь идет о препарате селексипаг, который назначают либо как второй, либо как третий компонент комбинации, что способствует улучшению течения ЛАГ.

– **Считаете ли Вы воздействие на путь простаглицлина равноценной по эффективности стратегией лечения наряду с воздействием на другие патогенетические пути?**

– Безусловно. Так как есть всего три пути, о которых уже говорили, то сложно недооценить влияние любого из них. Чем больше возможностей воздействия на пути патогенеза, тем более эффективна наша стратегия. Появление пероральной формы препарата селексипаг, влияние которого реализуется через путь простаглицлина, расширяет возможности терапии ЛАГ.

– **Существуют ли барьеры для назначения ранней комбинированной терапии?**

– Основной барьер для назначения такой терапии – цена. Лечение ЛАГ-специфическими препаратами является дорогостоящим. Назначение тройной терапии обходится в 3 раза дороже, чем монотерапия. В регионах России бюджеты местного здравоохранения существенно различаются. В некоторых регионах есть определенные сложности, что касается не только лечения ЛАГ, но и всех групп заболеваний, требующих дорогостоящей терапии. Таким образом, основной барьер – экономический.

Если говорить о понимании и видении проблемы экспертами, то, безусловно, пациенты с тяжелой ЛАГ часто являются кандидатами для тройной комбинированной терапии, поскольку она позволяет улучшить течение болезни, снизить летальность и улучшить их состояние.

– **Больных ЛАГ ведут обычно и кардиологи, и пульмонологи. В одном из интервью Вы отмечали, что для пульмонологов это заболевание уже не является чем-то необычным. А как хорошо видят его кардиологи?**

– Кардиологи знают данную патологию. На самом деле проблема комплексная, связанная с взаимодействием нескольких специалистов. Другой вопрос, как терапевты смогут распознать ЛАГ. От них не требуется назначения сложной дорогостоящей терапии, необходимо лишь заподозрить заболевание и направить пациента к специалисту, который поставит правильный диагноз и определит лечение.

– **Какие подсказки могли бы помочь терапевтам не пропустить этих пациентов?**

– Стоит обратить внимание на жалобы. Например, одышка у молодой женщины – это не всегда проявление особенностей характера, психоза, невротизации. Возможно, за симптомом скрывается серьезная патология. Поэтому очень важно, чтобы среди диагностических инструментов, направленных на расшифровку причин одышки, была эхокардиография, являющаяся исследованием 1-й линии для выявления/подозрения ЛАГ.

– **Сергей Николаевич, спасибо за интервью.**

Изменение уровня антител класса IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 (COVID-19) у населения регионов Российской Федерации и в динамике у реконвалесцентов

С.В. Сметанина¹, А.Н. Исаев², Ю.О. Исаева², Е.А. Нурмухаметова¹, Н.П. Блохина¹, Н.А. Николаев³, А.В. Ершов^{4,5}

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

²ООО «ДНКМ», Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

⁴ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия;

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

✉ labtrends@dnkom.ru

Аннотация

Материалы и методы. В статье приводятся результаты лабораторного обследования на наличие антител класса иммуноглобулина G (IgG) к коронавирусу SARS-CoV-2 у 2112 пациентов, проживающих в пяти регионах Российской Федерации. В основной группе исследования под динамическим наблюдением в течение 6 мес находились 50 пациентов с подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции. В зависимости от степени тяжести основная группа разделена на две подгруппы: подгруппа I₁ (n=25), представленная пациентами с коронавирусной инфекцией средней степени тяжести, и подгруппа I₂ (n=25), состоящая из пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции. Забор крови проводили на 14-й день болезни (с момента появления первых симптомов) в условиях процедурного кабинета ГБУЗ ИКБ №1, последующие заборы крови (44 и 74-й день, 3–6-й месяцы).

Результаты. В ходе трехмесячного наблюдения за пациентами основной группы не отмечено достоверных изменений содержания антител класса IgG к коронавирусу SARS-CoV-2, а все колебания характеризовались только тенденцией к их уменьшению. К 4-му месяцу наблюдения снижение уровня антител относительно максимальных значений (как правило, 14–44-й день) составило в подгруппе I₁ 43,3%, а в подгруппе I₂ – 37,6%. К 5-му месяцу уровень антител класса IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 в подгруппе I₁ составлял 40,9% относительно максимального значения (на 44-й день), а в подгруппе I₂ – 35,0% относительно максимального значения (на 14-й день). Через 6 мес от начала наблюдения содержание антител класса IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 в обеих группах не имело достоверных отличий от контроля (p>0,05).

Заключение. Нами выявлено отсутствие достоверных изменений уровня антител класса IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 с 14-го дня болезни по 3-й месяц наблюдения с момента первых симптомов заболевания. Начиная с 4-го месяца наблюдения уровень антител уменьшался в обеих группах кратно по отношению к максимальным значениям, снижаясь к 6-му месяцу наблюдения до значений контрольной группы. Процент серопозитивных (IgG к коронавирусу SARS-CoV-2) лиц в выбранных регионах РФ колебался в зависимости от вида обращения за медицинской помощью и в общей популяции составил 11,79%.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, антитела класса IgG к коронавирусу SARS-CoV-2.

Для цитирования: Сметанина С.В., Исаев А.Н., Исаева Ю.О. и др. Изменение уровня антител класса IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 (COVID-19) у населения регионов Российской Федерации и в динамике у реконвалесцентов. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 47–50. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200417

Original Article

Change in anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies (COVID-19) among the population of the Russian Federation regions and in convalescents in dynamics

Svetlana V. Smetanina¹, Andrej N. Isaev², Yuliya O. Isaeva², Elena A. Nurmukhametova¹, Natalya P. Blokhina¹, Nikolaj A. Nikolaev³, Anton V. Ershov^{4,5}

¹Infectious Diseases Clinical Hospital №1, Moscow, Russia;

²DNKOM, Moscow, Russia;

³Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

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

⁵Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

✉ labtrends@dnkom.ru

Abstract

Materials and methods. The article presents the results of laboratory tests for the presence of IgG antibodies to the SARS-CoV-2 coronavirus in 2112 patients living in 5 regions of the Russian Federation. In the main group of the study, 50 people were under dynamic observation for 6 months. Depending on the severity, the main group was divided into two subgroups: group I₁ (n=25), represented by patients with moderate coronavirus infection, and group I₂ (n=25), consisting of patients with a severe course of coronavirus infection. Blood sampling was carried out on the 14th day of illness (from the moment the first symptoms appeared) in the conditions of the procedure room of the Infectious Diseases Clinical Hospital №1, subsequent blood sampling (44 and 74 days, 3–6 months).

Results. During a three-month observation of patients in the main group, there were no significant changes in the content of IgG antibodies to the SARS-CoV-2 coronavirus, and all fluctuations were characterized only by a trend. By the 4th month of observation, the decrease in antibody titer relative to the maximum level (as a rule, 14–44 days) was 43.3% in subgroup I₁, and 37.6% in subgroup I₂. By the 5th month, the level of IgG antibodies to the SARS-CoV-2 coronavirus in subgroup I₁ was 40.9% relative to the maximum value (on day 44), and in subgroup I₂ – 35.0% relative to the maximum value (on day 14). After 6 months from the start of observation, the content of IgG antibodies to the SARS-CoV-2 coronavirus in both groups did not differ significantly from the control (p>0,05).

Conclusion. We found that there were no significant changes in the level of IgG antibodies to the SARS-CoV-2 coronavirus from the 14th day of illness to the 3rd month of observation from the moment of the first symptoms of the disease. Starting from the 4th month of observation, the level of antibodies decreased in both groups by multiples in relation to the maximum values, decreasing by the 6th month of observation to the values of the control group.

Key words: coronavirus infection, COVID-19, IgG antibodies to SARS-CoV-2 coronavirus.

For citation: Smetanina S.V., Isaev A.N., Isaeva Yu.O. et al. Change in anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies (COVID-19) among the population of the Russian Federation regions and in convalescents in dynamics. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 47–50. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200417

Актуальность

В конце декабря 2019 г. у людей в Ухане, Китай, возникла необычная пневмония, которая быстро распространилась по всем странам, что вызвало беспокойство мирового общественного здравоохранения. Возбудитель идентифицирован как новый коронавирус [1–3], который назван тяжелым острым респираторным синдромом коронавирус-2 (SARS-CoV-2) на основе филогенетического анализа родственных коронавирусов, проведенного Международной исследовательской группой по коронавирусам Международного комитета по вирусной таксономии [4, 5]. Заболевание, которое оно вызывает, впоследствии обозначено Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как COVID-19. Несмотря на огромные усилия по борьбе со вспышкой COVID-19, болезнь все еще распространяется, и в настоящее время ВОЗ объявлена пандемия COVID-19.

В связи с повсеместным распространением нового коронавируса COVID-19, приведшего к пандемии, ученые всего мира активно проводят исследования по поиску оптимального алгоритма ранней диагностики и динамического мониторинга иммунологических изменений в организме человека на фоне коронавирусной инфекции, а также в течение ближайших 2 лет после перенесенного заболевания. Это необходимо для выстраивания оптимального диагностического, лечебного и профилактического алгоритма в разрезе снижения инфицирования населения и уменьшения количества тяжелых случаев болезни.

Цель исследования – оценить в динамике содержание антител класса иммуноглобулина G (IgG) к коронавирусу SARS-CoV-2 (COVID-19) у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Материалы и методы

В первой половине 2020 г. согласно утвержденному дизайну исследования (Протокол №52 этической экспертизы Московского городского независимого этического комитета от 14.05.2020) обследованы 2112 человек в Москве, Московской области, Рязани, Курске, Нижневартковске и Омске (табл. 1). Среди обследованных 54,4% мужчин и 45,6% женщин; их средний возраст на момент включения в исследование составил $45,6 \pm 4,8$ года. Согласно представленным данным достоверных отличий между обследуемыми из разных городов по половому признаку не выявлено.

В основной группе исследования под динамическим наблюдением в течение 6 мес находились 50 человек, которые перенесли лабораторно и инструментально подтвержденную новую коронавирусную инфекцию средней степени и тяжелого течения [согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»]. Все пациенты набраны случайным образом в ГБУЗ ИКБ №1. К критериям включения в основную группу исследования относились:

- возраст от 25 до 45 лет;
- наличие письменного информированного согласия на участие в проводимом исследовании;

- способность пациентов к адекватному длительному сотрудничеству в процессе клинического исследования;
- положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции, а также морфологические признаки вирусной пневмонии по данным компьютерной томографии.

В зависимости от степени тяжести основная группа разделена на две подгруппы: подгруппа I₁ (n=25), представленная пациентами с коронавирусной инфекцией средней степени тяжести, и подгруппа I₂ (n=25), состоящая из пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции. Забор крови на 14-й день болезни (с момента появления первых симптомов) осуществлялся в условиях процедурного кабинета ГБУЗ ИКБ №1, последующие заборы крови (44 и 74-й день, 3–6-й месяцы) проводились в медицинских офисах ООО «ДНКМ».

Определение уровня антител проводили с помощью реагентов для иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса G к коронавирусу SARS-CoV-2 «Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG)» (EUROIMMUN US, Германия).

Помимо основной группы нами обследованы 30 практически здоровых доноров. Средний возраст пациентов контрольной группы составил $43,1 \pm 6,2$ года.

Критерии включения в контрольную группу:

- отрицательный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции;
- отсутствие на протяжении последних 2–3 мес явлений острой респираторной инфекции (вирусной или бактериальной этиологии), ангины, пневмонии вирусной и/или бактериальной этиологии.

Общие критерии невключения пациентов в исследование:

- гормональная терапия (в том числе прием комбинированных оральных контрацептивов с контрацептивной и/или терапевтической целью), признаки средней и тяжелой патологии яичников, патологии щитовидной железы, надпочечников, гипопаратиреоза, требующей заместительной гормональной терапии;
- наличие табакокурения, алкоголизма, других видов наркоманий в процессе исследования.

Критерии исключения из исследования:

- наступление многоплодной беременности;
- отказ пациентки и/или ее законных представителей от дальнейшего наблюдения;
- лабораторные и клинические признаки гормональной недостаточности, развитие новой инфекционной патологии.

В отдельном фрагменте исследования соотносили наличие IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 в крови с причиной обследования пациента: активное (самостоятельное) обращение за медицинской помощью или обследование в ходе проведения планового профилактического осмотра (табл. 2). Из приведенных данных видно, что чуть более 1/2 обследованных за медицинской помощью обращались планоно.

Для статистического анализа использовались программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) и MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc

Город	Число обследованных, n (%)	Число обследованных, n (%)	
		мужчин	женщин
Москва	1031 (48,8)	549 (53,3)	482 (56,7)
Московская область	316 (14,9)	182 (57,6)	134 (42,4)
Курск	254 (12,0)	122 (48,0)	132 (51,9)
Нижневартковск	275 (13,0)	150 (54,6)	125 (45,5)
Омск	236 (11,2)	120 (50,6)	116 (49,2)
Итого	2112 (100)	1123 (53,2)	989 (46,8)

Город	Число обследованных, n (%)	Обращение за медицинской помощью, n (%)	
		активное	плановое
Москва	1031 (48,8)	456 (44,23)	575 (55,77)
Московская область	316 (14,9)	112 (35,44)	204 (64,56)
Курск	254 (12,0)	104 (40,95)	150 (59,06)
Нижневартковск	275 (13,0)	126 (45,82)	149 (54,18)
Омск	236 (11,2)	115 (48,73)	121 (51,27)
Итого	2112 (100)	913 (43,23)	1199 (56,78)

Software byba). Средние значения представлены медианой с межквартильным интервалом. Межгрупповые различия показателей оценивались при помощи U-критерия Манна–Уитни и принимались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

На первом этапе проводимого исследования нами оценен уровень антител класса IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 у населения выбранных городов в срезовом виде. При статистическом анализе данных, полученных от общей популяции обследованных без дифференцировки в зависимости от показаний к сдаче биоматериала и района проживания, процент позитивных по содержанию антител класса IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 составил 11,79%. Если же данный показатель считать только по отношению к пациентам, проживающим в Москве, то он составлял 12,32%, а в Московской области – 19,94%. В регионах (Курск, Омск, Нижневартовск) это соотношение на момент исследования не превышало 10%.

Существенно большие различия наблюдаются при дифференцировке активно обратившихся в медицинские центры и тех, кого обследовали профилактически (рис. 1). Так, у первых в Москве в 18,4% случаев обнаруживаются антитела и только в 7,48% ($p < 0,05$) случаев антитела фиксируются при профилактическом осмотре.

В Московской области, Курске и Нижневартовске наблюдалась более чем четырехкратная разница (в Омске – 3,61; $p < 0,05$) по процентному соотношению между пациентами в зависимости от вида обращения за медицинской помощью (в сторону большей встречаемости при активном обращении за медицинской помощью). При этом в Москве такая разница характеризовалась как $\times 2,45$ ($p < 0,05$), что, вероятно, связано с существенно большим, чем в регионах, охватом профилактическими осмотрами населения.

Также нами обследованы в динамике 50 человек с подтвержденным диагнозом пневмонии вирусной этиологии (SARS-CoV-2), прошедших стационарное лечение в связи с основным диагнозом. В ходе динамического наблюдения (6 мес с момента появления первых симптомов) выявлено, что к 14-м суткам от момента болезни содержание антител (IgG) в крови повышалось у 84%. К 44-м суткам наблюдения уровень антител сохранялся на достаточно высокой отметке, а колебания его у каждого пациента, вне зависимости от степени тяжести перенесенного заболевания, не имели достоверных статистических отличий от показателей на 14-й день болезни. К 74-м суткам в первой подгруппе содержание антител снижалось на 4% по отношению к 14-м и на 6,3% – по отношению к 44-м. Во второй подгруппе данные снижения составляли 13,7% по отношению к 14-м и 9,8% по отношению к 44-м суткам наблюдения.

Необходимо отметить, что в ходе трехмесячного наблюдения за пациентами основной группы не отмечено достоверных изменений содержания антител класса IgG к коронавирусу SARS-CoV-2, а все колебания характеризовались только тенденцией к их уменьшению. К 4-му месяцу наблюдения снижение уровня антител относительно максимальных значений (как правило, 14–44-й день) составило в подгруппе I₁ – 43,3% ($p < 0,05$), а в подгруппе I₂ – 37,6% ($p < 0,05$). К 5-му месяцу уровень антител класса IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 в подгруппе I₁ составлял 40,9% относительно максимального значения (на 44-й день; $p < 0,05$), а в подгруппе I₂ – 35,0% относительно максимального значения (на 14-й день; $p < 0,05$). При этом уровень антител в подгруппе I₁ на 5-м месяце наблюдения на 26,8% выше, чем в подгруппе I₂ ($p < 0,05$). Через 6 мес от начала наблюдения содержание антител класса IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 в обеих группах не имело достоверных отличий от контроля ($p > 0,05$).

Рис. 1. Процент серопозитивных (IgG к коронавирусу SARS-CoV-2) пациентов в разных регионах в зависимости от вида обращения за медицинской помощью.

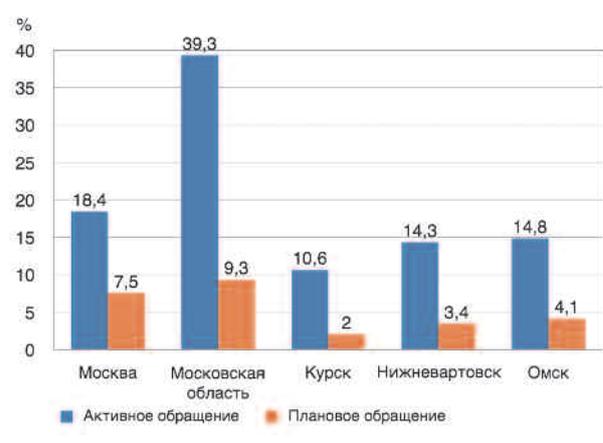
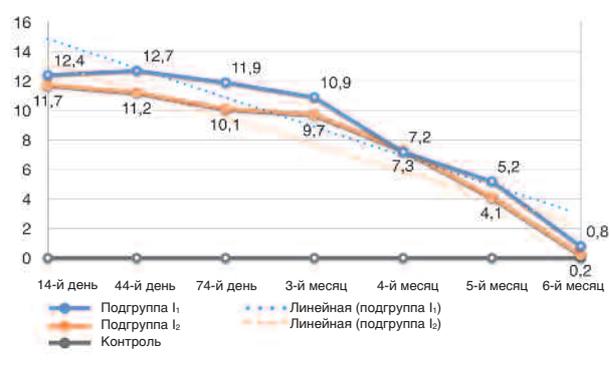


Рис. 2. Динамика содержания в крови антител класса IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 у реконвалесцентов (медиана, у.е.).



Обсуждение

В настоящий момент на фоне быстро меняющихся данных и при стремительном информационном потоке появляется не совсем корректная и непроверенная информация, которая не соответствует действительности, а только отражает непрофессиональный подход к расчету статистических данных или некорректный срез в том или ином направлении анализа коронавирусной инфекции [1, 3]. Например, только на основании того, что курящих больных новой коронавирусной инфекцией меньше, чем некурящих, сделан ошибочный вывод о протективном эффекте никотина. В настоящий момент средства массовой информации заполнили данные о том или ином процентном числе от населения, имеющем антитела к коронавирусу SARS-CoV-2. Между тем, необходимо понимать, что ключевым в подобном анализе является дифференцированный подход к подсчету процентов пациентов с наличием или отсутствием антител. У тех пациентов, кто приходил обследоваться активно в медицинские центры, и тех, у кого кровь на анализы брали в силу современной законодательной базы, обязывающей определенную когорту пациентов обследоваться вне зависимости от показаний, а в связи с выходом на работу изначально существенно разнятся условия причин обращения, а следовательно, могут существенно отличаться и иммунологические параметры, так как, в отличие от планового обследования, у пациентов, активно проходящих лабораторные исследования, вероятно, имеются определенные анамнестические данные, свидетельствующие о возможном контакте с инфицированными или перенесенном недавно вирусном заболевании.

В ходе динамического наблюдения за пациентами, перенесшими новую коронавирусную инфекцию средней и тяжелой степени, нами выявлено отсутствие достоверных

изменений уровня антител класса IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 с 14-го дня болезни по 3-й месяц наблюдений с момента первых симптомов заболевания. Начиная с 4-го месяца наблюдения уровень антител уменьшался в обеих группахкратно по отношению к максимальным значениям (в подгруппе I₁ – к 44-м суткам, в подгруппе I₂ – к 14-м), снижаясь к 6-му месяцу наблюдения до значений контрольной группы.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Авторы Исаев А.Н., Исаева Ю.О. являются сотрудниками ООО «ДНКМ».

Conflict of interest. All authors declare no conflicts of interest.

Authors Isaev A.N., Isaeva Yu.O. are employees of “DNKOM” LLC.

Финансирование. Все лабораторные исследования, а также финансовые издержки, связанные с их проведением, реализованы за счет средств ООО «ДНКМ».

Funding. All laboratory tests, as well as financial costs for them, were implemented at the expense of “DNKOM” LLC.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Сметанина Светлана Васильевна – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ ИКБ №1

Исаев Андрей Николаевич – ген. дир. ООО «ДНКМ». E-mail: labtrends@dnkom.ru

Исаева Юлия Олеговна – коммерческий дир. ООО «ДНКМ». E-mail: dnk-isaeva@mail.ru

Нурмухаметова Елена Андреевна – зам. глав. врача по поликлинической работе ГБУЗ ИКБ №1. E-mail: goodnews@bk.ru

Блохина Наталья Петровна – д-р мед. наук, проф., зав. консультативно-диагностическим отд-нием центра по лечению хронических вирусных гепатитов ГБУЗ ИКБ №1. E-mail: natblokhina@mail.ru

Николаев Николай Анатольевич – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ, проректор по мед. деятельности и региональному здравоохранению. E-mail: niknik.67@mail.ru

Ершов Антон Валерьевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФНКЦ РР, проф. каф. патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: salavatprof@mail.ru

Литература/References

1. Бабенко А.И., Пушкарев О.В. Методологические основы комплексной оценки медико-экономической эффективности здравоохранения. Бюл. СО РАМН. 2014; 34 (2): 89–94. [Babenko A.I., Pushkarev O.V. Methodological foundations for a comprehensive assessment of the medico-economic efficiency of health care. Byul. SO RAMN. 2014; 34 (2): 89–94 (in Russian).]
2. Социальные аспекты здоровья населения. ВОЗ. Информационный бюллетень. 2020; 66 (2): 14. [Social aspects of population health. ВОЗ. Informacionnyy byulleten. 2020; 66 (2): 14 (in Russian).]
3. Горбачев В.И. К вопросу о реализации реанимационной помощи в новых порядках оказания медицинской помощи взрослому населению. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2014; 5: 58–64. [Gorbachev V.I. On the issue of the implementation of intensive care in the new procedures for the provision of medical care to the adult population. Problemy standartizacii v zdravookhraneni. 2014; 5: 58–64 (in Russian).]
4. Доклад Федеральной антимонопольной службы о проблемах государственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности. М.: ФАС, 2015. [Report of the Federal Antimonopoly Service on the problems of state quality control and safety of medical activities. Moscow: FAS, 2015 (in Russian).]
5. Степчук М.А., Пинкус Т.М., Абрамова С.В. и др. Доступность медицинской помощи на этапах ее оказания. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2011; 15 (16): 9. [Stepchuk M.A., Pinkus T.M., Abramova S.V. et al. Availability of medical care at the stages of its provision. Nauchnye ведомosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya. 2011; 15 (16): 9 (in Russian).]

Svetlana V. Smetanina – Cand. Sci (Med.), Infectious Diseases Clinical Hospital №1

Andrej N. Isaev – General Director, DNKOM. E-mail: labtrends@dnkom.ru

Yuliya O. Isaeva – Commercial Director, DNKOM. E-mail: dnk-isaeva@mail.ru

Elena A. Nurmukhametova – Deputy Chief doctor, Infectious Diseases Clinical Hospital №1. E-mail: goodnews@bk.ru

Natalya P. Blokhina – D. Sci (Med.), Prof., Infectious Diseases Clinical Hospital №1. E-mail: natblokhina@mail.ru

Nikolaj A. Nikolaev – D. Sci (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: niknik.67@mail.ru

Anton V. Ershov – D. Sci (Med.), Prof., Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: salavatprof@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.11.2020

Изменения маркеров гематологического, биохимического и коагулологического анализов крови при новой коронавирусной инфекции COVID-19

Р.Ю. Абдуллаев^{✉1}, О.Г. Комиссарова^{1,2}

¹ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия;

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

[✉]rizvan0403@yandex.ru

Аннотация

В обзоре приводятся новые литературные данные об особенностях изменений показателей клинического и биохимического анализов крови, а также систем гемостаза и фибринолиза у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19. Показано, что лабораторные проявления COVID-19 имеют свои особенности и тесно взаимосвязаны с характером течения инфекции. В клиническом анализе крови наиболее часто встречаются лимфопения и тромбоцитопения. Среди биохимических показателей крови чаще выявляются повышение уровня С-реактивного белка и ферритина, а также снижение уровня альбумина. Следует отметить, что у 1/3 тяжелых больных с инфекцией COVID-19 нарастает активность печеночных ферментов – аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. Среди показателей систем гемостаза и фибринолиза чаще выявляется повышение концентрации Д-димера в плазме крови. В обзоре также анализируются возможные причины изменений некоторых лабораторных показателей при COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, лимфопения, тромбоцитопения, С-реактивный белок, прокальцитонин, ферритин, Д-димер.

Для цитирования: Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. Изменения маркеров гематологического, биохимического и коагулологического анализов крови при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 51–55. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200369

Review

Changes in markers of hematological, biochemical and coagulological blood tests with coronavirus COVID-19 infections

Rizvan Yu. Abdullaev^{✉1}, Oksana G. Komissarova^{1,2}

¹Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

[✉]rizvan0403@yandex.ru

Abstract

This review provides new literature data on the features of changes in the indicators of clinical and biochemical analysis of blood, as well as hemostatic and fibrinolysis systems in patients with coronavirus infection COVID-19. It was shown that laboratory manifestations of COVID-19 have their own characteristics and are closely interrelated with the nature of the course of infection. In a clinical blood test, lymphopenia and thrombocytopenia are most common. Among the biochemical parameters of blood, an increase in the level of C-reactive protein and ferritin, as well as a decrease in the level of albumin, are more often detected. It should be noted that in 1/3 of severe patients with COVID-19 infection, the activity of liver enzymes, ALT and AST, increases. Among the indicators of hemostasis and fibrinolysis systems, an increase in the concentration of D-dimer in blood plasma is more often detected. The review also analyzes the possible causes of changes in some laboratory parameters with COVID-19.

Key words: COVID-19, lymphopenia, thrombocytopenia, C-reactive protein, procalcitonin, ferritin, D-dimer.

For citation: Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G. Changes in markers of hematological, biochemical and coagulological blood tests with coronavirus COVID-19 infections. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 51–55. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200369

Вызываемое новым коронавирусом SARS-CoV-2 инфекционное заболевание COVID-19 (Coronavirus disease – 2019) кроме клинических симптомов и синдромов сопровождается изменениями в показателях клинического и биохимического анализа крови, а также систем гемостаза и фибринолиза.

В литературе имеется определенный объем информации о том, что при развитии COVID-19 происходят изменения некоторых лабораторных показателей в крови. Выраженность изменений этих показателей тесно взаимосвязана с тяжестью течения инфекции. Так, W. Guan и соавт. (2020 г.) анализировали лабораторные данные 1099 больных с инфекцией COVID-19 [1]. У 926 из них отмечалось легкое, а у 173 – тяжелое течение заболевания. При сравнительном анализе показателей клинического анализа крови установили, что лейкоцитоз выявлен у 4,8% больных с легким течением процесса и у 11,4 – с тяжелым, лейкопения наблюдалась соответственно у 28,1 и 61,1% пациентов. Лимфопения характерна для обеих групп пациентов – 80,4 и 96,1% пациентов соответственно. Тромбоцитопения при легком течении процесса выявлялась у 31,6% больных, а при тяжелом – у 57,7.

При анализе биохимических показателей в сыворотке крови авторы обнаружили, что уровень С-реактивного

белка (СРБ) повышался >10 мг/л у 56,4% пациентов при легком течении и у 81,5 – при тяжелом течении процесса. Повышение уровня прокальцитонина выявлялось соответственно у 3,7 и 13,7% больных, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) диагностировали в 37,2 и 58,1% случаев, увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) – соответственно у 19,8 и 28,1%, аспартатаминотрансферазы (АСТ) – у 18,2 и 39,4% пациентов, содержание общего билирубина в сыворотке крови повышалось у 9,9 и 13,3%, креатинина – соответственно у 1,0 и 4,3% больных. Содержание калия, натрия и хлора в обеих группах в пределах вариантов нормы, и достоверных различий между сравниваемыми группами не наблюдали [1].

Из показателей систем гемостаза и фибринолиза проанализирован уровень Д-димера, который повышался чаще у больных с тяжелым течением процесса (соответственно в 43,2 и 59,3% случаев) [1].

D. Wang и соавт. (2020 г.) изучили в сравнительном аспекте изменения лабораторных показателей у 138 пациентов с инфекцией COVID-19 в течение 19 дней госпитализации [2]. Больные разделены на две группы: нуждающиеся и не нуждающиеся в реанимационных мероприятиях. При анализе показателей клинического анализа крови установили, что у больных, нуждавшихся в госпитализации в от-

деление интенсивной терапии (ОРИТ), частота повышения содержания лейкоцитов выше в 1,5 раза, нейтрофилов – в 1,7 раза, также чаще выявлялись снижение лимфоцитов. Кроме того, авторы сообщили, что у всех умерших больных (5 человек) наблюдались лимфопения и лейкоцитоз.

Анализ биохимических показателей крови у больных, нуждавшихся в помощи в условиях ОРИТ, показал, что повышение активности ЛДГ наблюдалось в 2,1 раза чаще, АЛТ – в 1,5 раза, АСТ – в 1,8 раза по сравнению с группой не нуждавшихся в госпитализации в ОРИТ. Кроме того, авторы обнаружили, что у больных 1-й группы концентрация общего билирубина повышалась в 1,2 раза чаще по сравнению с больными 2-й группы, креатинина – в 1,1 раза, сердечного тропонина – в 2,2 раза и прокальцитонина – в 1,2 раза [2].

Из показателей системы гемостаза и фибринолиза анализировался уровень Д-димера, и установлено, что его уровень в 2,5 раза чаще повышался у больных, нуждающихся в реанимационных мероприятиях. У умерших больных наблюдали значительное повышение уровня Д-димера [2].

Y. Liu и соавт. (2020 г.), обследовав взрослых и детей с инфекцией COVID-19, обнаружили, что из показателей клинического анализа крови наиболее часто выявлялись лимфопения, которая в зависимости от течения процесса встречалась в 75% случаев, ускорение скорости оседания лейкоцитов (СОЭ; 85%) и снижение уровня гемоглобина (50%) [3]. Из биохимических анализов крови частота повышения значения СРБ наблюдалась в 93% случаев, активности ЛДГ – в 92% и снижение концентрации сывороточного альбумина – в 98%. Показатель фибринолитической активности крови – Д-димера повышался у 43% пациентов. Авторы пришли к заключению, что тяжесть заболевания может быть предсказана по наличию и выраженности лимфопении, низким значениям альбумина, а также повышенным значениям ЛДГ и СРБ.

C. Huang и соавт. (2020 г.) проводили сравнительное изучение лабораторных показателей 140 пациентов с COVID-19 [4]. При анализе показателей клинического анализа крови авторы установили, что у больных, поступивших в ОРИТ, чаще наблюдались лейкоцитоз и лимфопения по сравнению с больными, которым не требовалась госпитализация в ОРИТ.

Из биохимических показателей крови активность АЛТ – в 1,8 раза, содержание общего билирубина – в 1,3 раза и активность ЛДГ – в 1,4 раза выше в группе больных, поступивших в ОРИТ. Авторы также обнаружили, что значения прокальцитонина увеличены на 25% среди пациентов, которые госпитализированы в ОРИТ. В группе сравнения уровень прокальцитонина – в пределах вариантов нормы [4].

При анализе показателей гемостаза и фибринолиза установили, что значение протромбинового времени – в 1,14 раза, а концентрация Д-димера – в 4,8 раза выше у больных 1-й группы [4].

В работе из Сиэтла (США) представлены данные, полученные при обследовании 24 тяжелых больных с подтвержденной инфекцией COVID-19 [5]. Среди показателей клинического анализа крови при поступлении в клинику часто встречались лимфоцитопения (у 75% пациентов количество лимфоцитов $\leq 1500/\text{мм}^3$) и лейкоцитопения (у 75% пациентов $\leq 4000/\text{мм}^3$). Количество тромбоцитов колебалось от 109 тыс. до 257 тыс./ мм^3 и в среднем составило 180 тыс./ мм^3 . Среди показателей биохимического анализа крови повышение уровня тропонина выявляли в 53,0% случаев, повышение активности фермента АЛТ наблюдалось в 32%, а АСТ – в 41,0% [5].

J. Zhang и соавт. (2020 г.) при обследовании 140 больных с разным течением COVID-19 (58 с тяжелым течением и 82 – с более легким) обнаружили, что у больных с тяжелым течением инфекции наблюдались достоверно более высокие значения СРБ (в 1,7 раза), прокальцитонина (в 2 раза) и Д-димера (в 2 раза) [6].

N. Chen и соавт. (2020 г.) при обследовании 9 беременных женщин с инфекцией COVID-19 установили, что лейкоцитоз наблюдался в 22,0% случаев, лимфопения – в 56,0 [7]. Из биохимических показателей крови повышение уровня СРБ выявлялись в 75%, АЛТ – в 33,0% и АСТ – в 33% случаев.

X. Wang и соавт. (2020 г.), обследовав 34 ребенка, больных коронавирусной инфекцией COVID-19, выявили, что лейкоцитоз наблюдался у 15,0%, лимфопения – у 3,0%, увеличение СОЭ – у 15,0%, повышение содержания СРБ – у 3,0%, повышение активности ЛДГ – у 29,0%, а содержание Д-димера – у 9,0% пациентов [8].

N. Tang и соавт. (2020 г.) проводили исследование лабораторных показателей 183 пациентов с инфекцией COVID-19 во время их нахождения в стационаре [9]. Сравнивали лабораторные данные у выживших ($n=162$) и умерших ($n=21$) больных. Обнаружили, что среди показателей системы гемостаза и фибринолиза значения протромбина у умерших больных – в 1,1 раза, Д-димера – в 3,5 раза и продуктов деградации фибрина/фибриногена – в 1,9 раза выше по сравнению с выжившими больными. Содержание Д-димера в плазме крови у умерших больных колебалось от 0,77 до 5,27 мкг/мл (в среднем составило 2,12 мкг/мл), а у выживших больных – от 0,35 до 1,29 мкг/мл (в среднем 0,61 мкг/мл). В целом авторы отметили, что критерии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) выявлялись у 71,4% умерших и 0,6% выживших пациентов.

G. Lipri и соавт. (2020 г.) провели метаанализ 9 исследований с участием в общей сложности 1779 пациентов с инфекцией COVID-19 [10]. Установили, что количество тромбоцитов значимо ниже у пациентов с более тяжелым течением COVID-19. По данным авторов, при низком количестве тромбоцитов риск развития тяжелого течения процесса повышается в 5,1 раза. Авторы заключают, что низкий уровень тромбоцитов связан с повышенным риском развития тяжелых заболеваний и смертности у пациентов с COVID-19.

В другом сообщении G. Lipri и соавт. (2020 г.) приводили результаты метаанализа 4 работ, где выполнялись исследования уровня прокальцитонина при COVID-19 [11]. Авторы установили, что прогрессирующее повышение уровня прокальцитонина увеличивает риск развития тяжелой формы COVID-19 в 5 раз. Повышение его значения свидетельствует о бактериальной суперинфекции и является маркером неблагоприятного течения COVID-19.

H. Chen и соавт. (2020 г.) изучали изменения биохимических показателей крови и Д-димера у 99 больных с инфекцией COVID-19 (в том числе 17 – с тяжелой формой) [12]. Установили, что повышение уровня СРБ выявляли у 86%, повышение активности ЛДГ – у 76%, АЛТ – у 28%, АСТ – у 35% больных. Снижение содержания альбумина наблюдалось у 98% пациентов. Концентрация Д-димера в плазме крови повышалась у 36% больных.

T. Herold и соавт. (2020 г.) обследовали уровень СРБ в сыворотке крови у 89 больных и установили, что среди больных с уровнем СРБ $< 32,5$ мг/л к искусственной вентиляции легких (ИВЛ) подключены 5,0% пациентов, тогда как при его значениях $> 32,5$ мг/л число больных, нуждающихся в ИВЛ, составило 62,1% [13]. Авторы считают, что высокие значения СРБ могут быть использованы как показания для проведения ИВЛ.

G. Lipri и соавт. (2020 г.), проанализировав данные 11 исследований, где сообщали о результатах изменений лабораторных показателей при COVID-19, пришли к заключению, что в клиническом анализе крови в основном наблюдаются лейкоцитоз, нейтропения и лимфопения [14]. В биохимическом анализе крови необходимо обратить внимание на снижение уровня альбумина, повышение активности ЛДГ, АЛТ, АСТ, содержания СРБ, прокальцитонина, креатинина и сердечного тропонина. Также особое внимание следует уделять коагуляционным тестам. Наличие у всех умерших

больных COVID-19 проявлений ДВС-синдрома свидетельствует о критически важной роли этих тестов. Поэтому авторы считают, что определение маркеров ДВС-синдрома должно рассматриваться как рутинная часть мониторинга пациентов с COVID-19.

N. Tang и соавт. (2020 г.) провели ретроспективный анализ результатов применения низкомолекулярного гепарина (НМГ) у больных с тяжелыми формами COVID-19 [15]. В исследование вошли 449 больных, из них 99 получали НМГ в профилактических дозах в течение 7 дней и дольше. Установили, что через 28 дней различия по смертности между группами больных, получавших и не получавших НМГ, отсутствовали (30,3% против 29,7%, $p=0,05$). Вместе с тем авторы обнаружили, что при высоком уровне Д-димера (выше нормы в 6 раз) смертность среди пациентов, получавших НМГ, достоверно ниже по сравнению с больными, не получавшими НМГ (соответственно 32,8 и 52,4%, $p=0,017$). Авторы заключают, что терапия НМГ связана с лучшим прогнозом у тяжелых пациентов с COVID-19 с очень высоким уровнем Д-димера.

В работе из США I. Paranjpe и соавт. (2020 г.) оценили связь между приемом антикоагулянтов в стационаре и выживаемостью у 2773 пациентов с COVID-19; из них 786 (28%) получали системную антикоагулянтную терапию [16]. Авторы наблюдали у больных достоверно повышенное исходное значение протромбинового времени, активированного частичного тромбoplastинного времени и уровня Д-димера. Установлено, что госпитальная летальность больных, получавших антикоагулянтную терапию, составила 29,1% при медиане выживаемости 21 день, а для пациентов, не получавших антикоагулянтную терапию, – 62,7% при медиане выживаемости 9 дней.

В литературе имеются данные о том, что при COVID-19 происходят изменения в фибринолитической системе крови, отвечающей за лизис фибрина. Компонентами фибринолитической системы являются плазминоген, тканевые и урокиназные активаторы плазминогена и ингибиторы активаторов плазминогена. По данным K. Mukund и соавт. (2020 г.) при COVID-19 происходят изменения активности тканевого активатора плазминогена и его ингибитора [17]. Авторы сообщают, что активатор плазминогена действует как противовирусный фактор благодаря инактивирующему действию на протеазу (TMPRSS2), которая участвует в процессе проникновения SARS-CoV-2 внутрь клетки. Кроме того, сообщали, что тканевой активатор плазминогена взаимодействует с неструктурным белком (ORF8) SARS-CoV-2. Авторы предполагают, что такая ситуация может привести к снижению уровня плазмина и, соответственно, внести свой вклад в тромбообразование у пациентов с COVID-19.

N. Chen и соавт. (2020 г.) при обследовании 99 больных с инфекцией COVID-19 установили, что повышение уровня ферритина в сыворотке крови наблюдали у 63,0% пациентов [7].

Динамические исследования показателей клинического и биохимического анализов крови проведены ежедневно в течение 26 дней, в период нахождения пациента с COVID-19 в стационаре [18]. Установили, что количество лейкоцитов до 6-го дня – в пределах вариантов нормы, но на 7-й день наблюдалась лейкоцитопения, далее до 10-го дня количество лейкоцитов – в пределах нормы, и с 10 по 17-й день выявлялся лейкоцитоз. С 18-го дня уровень лейкоцитов нормализовался. Лимфопения наблюдалась с 1 по 23-й день. При этом более выраженное снижение наблюдали в период с 7 по 9-й день. Содержание гемоглобина в первые 3 дня наблюдения – в пределах вариантов нормы. В дальнейшем до конца наблюдения выявляли прогрессирующее снижение его уровня. Самое высокое значение СРБ выявляли в первые дни наблюдения. В дальнейшем его уровень снижался и к 10-му дню был в пределах нормы. Начиная с 15-го дня на-

блюдалась вторая волна подъема уровня СРБ, который достигал максимума в период с 19 по 21-й день и снижался до нормы после 23-го дня наблюдения.

В литературе мы обнаружили лишь одну работу из Италии, посвященную изучению особенностей течения COVID-19 у больных туберкулезом. С. Stochino и соавт. (2020 г.) при обследовании 20 больных COVID-19, сочетанным с туберкулезом (из них 19 с туберкулезом легких), обнаружили, что лимфоцитопения (общее количество лимфоцитов $<1500/\text{мм}^3$) наблюдалась у 13 (65%), тромбоцитопения – у 1 (5,0%) пациента [19]. Повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови выявляли у 2 (10,0%) больных, у которых ранее имел место токсический гепатит, вызванный приемом противотуберкулезных препаратов. Высокий уровень Д-димера в плазме крови (>250 нг/мл) определяли у 19 (95,0%) пациентов. При этом только у 5 (26,3%) из них уровень Д-димера превышал 2000 нг/мл. У 11 (58,0%) больных с высоким уровнем Д-димера обнаружили повышение концентрации ферритина (>300 нг/мл).

Заключение и обсуждение

Анализ данных литературы позволяет заключить, что у больных с инфекцией COVID-19 изменения в показателях клинического и биохимического анализа крови, а также систем гемостаза и фибринолиза имеют свои особенности и тесно взаимосвязаны с тяжестью течения инфекции. Наиболее выраженные изменения выявляются при тяжелом течении процесса. При оценке показателей клинического анализа крови необходимо обращать внимание в первую очередь на количество лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов и показатель СОЭ, поскольку наиболее часто у больных этой категории наблюдаются лейкопения, лимфопения и тромбоцитопения.

Среди биохимических показателей крови при COVID-19 чаще выявляется повышение уровня СРБ и ферритина, а также снижение уровня альбумина. Содержание прокальцитонина в начале заболевания малоинформативно, но при прогрессировании заболевания (из-за присоединения бактериальной инфекции) значение его существенно возрастает.

Определение уровня тропонина как биомаркера повреждения сердца сразу после госпитализации больных SARS-CoV-2, а также продольный его мониторинг во время пребывания в стационаре могут помочь выявить пациентов с возможным повреждением сердца, а также предсказать прогрессирование COVID-19 [20]. О том, что SARS-CoV-2 способен повреждать сердце, свидетельствует экспериментальная работа, где показано, что SARS-CoV-2 может размножаться в кардиомиоцитах, несмотря на то, что в них не вырабатывается ключевой для проникновения вируса внутрь клетки фермент (TMPRSS2) [21].

Следует отметить, что у 1/3 тяжелых больных с инфекцией COVID-19 нарастает активность печеночных ферментов АЛТ и АСТ, очевидно связанных с наличием тканевой гипоксии и токсическим эффектом гиперферремии. По данным M. Zirri и соавт. (2020 г.) причинами гипертрансаминаземии при COVID-19 могут быть наличие у пациентов исходной болезни печени, токсического влияния лекарственных препаратов, «цитокинового шторма», а также прямого повреждающего действия вируса на печень [22]. X. Chai и соавт. (2020 г.) установили, что в печени больше всего SARS-CoV-2 повреждает холангиоциты, находящиеся в желчных протоках, поскольку в них больше всего экспрессируется ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2; в самих гепатоцитах эти рецепторы экспрессируются в меньшей степени) [23].

О показателях систем гемостаза и фибринолиза чаще всего в литературе встречается информация об изменении уровня Д-димера, содержание которого повышается у большинства тяжелых больных. По данным G. Lipri и соавт.

(2020 г.) повышенный уровень Д-димера у пациентов с COVID-19 является маркером наличия диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии и худшего прогноза течения заболевания [24]. В этом контексте необходимо обратить внимание на количество тромбоцитов. Учитывая, что у всех больных COVID-19 имеют место нарушения в системе гемостаза и фибринолиза, группа ученых из Швеции выдвинула гипотезу о том, что причиной этого является повреждение пероцитов – отростчатых клеток соединительной ткани в стенках мелких кровеносных сосудов, в том числе капилляров [25]. Авторы методом секвенирования РНК единичных клеток установили, что рецепторы АПФ-2, с которым связывается вирус, активно экспрессируются в пероцитах. При этом другие клетки сосудов – эндотелиальные клетки, периваскулярные макрофаги и фибробласты – АПФ-2 не экспрессируют. В эксперименте установили, что при пониженном количестве пероцитов у мышей эндотелиальные клетки микрососудов начинают активнее производить и высвобождать гликопротеин плазмы крови, обеспечивающий адгезию тромбоцитов к поврежденному участку сосуда. В пользу этой гипотезы говорит тот факт, что при гипертонии, диабете и ожирении, которые являются факторами риска для COVID-19, нарушается барьерная функция эндотелия, что, возможно, позволяет SARS-CoV-2 проникать к пероцитам. У здоровых людей они защищены неповрежденным эндотелием и непосредственно не контактируют с кровью [25].

В контексте изменения в системе гемостаза и фибринолиза А.А. Кубанов и соавт. (2020 г.) высказали мнение о том, что COVID-19 является генерализованным вирусным васкулитом с патогенетически значимым поражением артериол, а возникающее при этом поражение легочной ткани – вариантом ангиогенного отека легкого [26]. Авторы считают, что в результате гибели экспрессирующих АПФ-2 клеток в артериолах под воздействием SARS-CoV-2 индуцируется внутрисосудистое свертывание крови с усилением тромбообразования в артериолах малого круга кровообращения. Далее происходит нарушение микроциркуляции, завершающееся выходом жидкой части крови за пределы сосудистого русла. Наиболее выраженное повреждение происходит в органах, микрососудистое русло в которых уже имеет предшествующие нарушения. Поэтому авторы предполагают, что применение препаратов, предупреждающих тромбообразование и восстановление микроциркуляции, является важной составляющей лечебного процесса этой категории пациентов.

Среди биохимических показателей крови при COVID-19 отдельное внимание исследователи уделяют содержанию ферритина в сыворотке крови. Китайские ученые W. Liu и соавт. (2020 г.) по результатам своей работы пришли к заключению, что вирус SARS-CoV-2 может атаковать эритроциты человека [27]. При этом сам вирус с гемоглобином непосредственно не взаимодействует. С гемоглобином соединяется ряд неструктурных (не являющихся частью вирусного капсида) белков (в том числе белки *orf1ab*, *ORF10*, *ORF3a* и *ORF8*), кодируемых вирусной РНК. Эти белки, соединяясь с β-цепью гемоглобина, вытесняют ионы железа из порфириновых ядер и тем самым приводят к нарушению кислородтранспортной функции эритроцитов и развитию гипоксемии различных органов и тканей, а также развитию симптомов острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной кислородной недостаточности. Авторы считают, что эффективность противомаларийного препарата гидроксихлорохина связана с его способностью блокировать вышеуказанные неструктурные белки, в результате чего предотвращается негативное влияние вирусной инфекции на легкие и организм в целом. После взаимодействия белков, кодируемых SARS-CoV-2, с гемоглобином освобождается большое количество ионов железа, которые сохраняются в виде ферритина, в результате чего уровень ферритина у

такой категории пациентов значительно возрастает. Эти данные согласуются с данными метаанализа по изучению уровня гемоглобина у 1210 больных COVID-19 [28]. У 224 из них болезнь протекала тяжело. Обнаружили, что уровень гемоглобина значительно снижен у больных с тяжелым течением инфекции по сравнению с пациентами, у которых она протекала легче. Различия в уровне гемоглобина между больными с тяжелым и легким течением в этих исследованиях колебались от 8,3 до 5,9 г/л (в среднем 7,1 г/л).

Динамическое наблюдение за показателями клинического и биохимического анализа крови показывает, что наиболее выраженные изменения выявляются в период от 7 до 10-го дня после госпитализации пациентов, возможно, из-за развития «цитокинового шторма» [18].

Изучение механизмов патогенеза развития COVID-19, в том числе и по показателям невирусологических лабораторных маркеров, способствует накоплению новых знаний и дает возможность разработать подходы к комплексному лечению новой коронавирусной инфекции и профилактике жизнеугрожающих осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
- Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *J Am Med Assoc* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
- Liu Y, Yang Y, Zhang C et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020. DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8
- Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
- Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle Region – Case Series. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2004500
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY et al. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020. DOI: 10.1111/all.14238
- Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–13.
- Wang XF, Yuan J, Zheng YJ et al. Clinical and epidemiological characteristics of 34 children with 2019 novel coronavirus infection in Shenzhen. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2020; 58: E008.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020. DOI: 10.1111/jth.14768
- Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020; 506: 145–8. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022
- Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chimica Acta* 2020; 505: 190–1.
- Chen H, Guo J, Wang C. et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3
- Herold T, Jurinovic V, Arnreich C et al. Elevated levels of interleukin-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.008
- Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020. DOI: 10.1515/cclm-2020-0198
- Tang N, Bai H, Chen X et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020. DOI: 10.1111/jth.14817
- Paranjpe I, Fuster V, Lala A et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.001
- Mukund K, Mathee K, Subramaniam S. Plasmin cascade mediates thrombolytic events in SARS-CoV-2 infection via complement and platelet-activating systems. *bioRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.05.28.120162
- Lu G, Wang J. Dynamic changes in routine blood parameters of a severe COVID-19 case. *Clin Chimica Acta* 2020; 508: 98–102.
- Stochino C, Villa S, Zucchi P et al. Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis coinfection in an Italian reference hospital. *Eur Respir J* 2020. DOI: 10.1183/13993003.01708-2020

20. Lippi G, Sanchis-Gomar LF. Cardiac troponin in COVID-2019. *Prog Cardiovasc Dis* 2020. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.03.001
21. Vojkova D, Wagner J, Shumliakivska M et al. SARS-CoV-2 infects and induces cytotoxic effects in human cardiomyocytes. *bioRxiv*. DOI: 10.1101/2020.06.01.127605
22. Zippi M, Fiorino S, Occhigrossi G, Hong W. Hypertransaminasemia in the course of infection with SARS-CoV-2: incidence and pathogenetic hypothesis. *World J Clin Cases* 2020; 8: 1385–90.
23. Chai X, Hu L, Zhang Y et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.02.03.931766
24. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis. *Thromb Haemost* 2020; 120 (5). DOI: 10.1055/s-0040-1709650
25. He L, Mae MA, Sun Y et al. Pericyte-specific vascular expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 – implications for microvascular inflammation and hypercoagulopathy in COVID-19 patients. *bioRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.05.11.088500
26. Кубанов А.А., Дерябин Д.Г. Новый взгляд на патогенез COVID-19: заболевание является генерализованным вирусным васкулитом, а возникающее при этом поражение легочной ткани – вариантом ангиогенного отека легкого. *Вестник РАМН*. 2020; 75 (2). DOI: 10.15690/vramn1347
[Kubanov A.A., Deryabin D. A new look at the COVID-19 pathogenesis: the disease is a generalized viral vasculitis, and the lung tissue damage is a variant of angiogenic pulmonary edema. *Annals of the Russian Academy of medical sciences*. 2020; 75 (2). DOI: 10.15690/vramn1347 (in Russian).]
27. Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv* 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.11938173.v6
28. Lippi G, Mattiuzzi C. Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019. *Hematol Transfus Cell Ther* 2020. DOI: 10.1016/j.htct.2020.03.001

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Абдуллаев Ризван Юсиф Оглы – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. патанатомии, электронной микроскопии и биохимии, зав. лаб. биохимии ФГБНУ ЦНИИТ.
E-mail: rizvan0403@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9105-9264; eLibrary SPIN: 4535-2302

Комиссарова Оксана Геннадьевна – д-р мед. наук, зам. дир. по научной и лечебной работе ФГБНУ ЦНИИТ, проф. каф. фтизиатрии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».
E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4427-3804; eLibrary SPIN: 6006-6732

Rizvan Yu. Abdullaev – D. Sci (Med.), Prof., Central Research Institute of Tuberculosis.
E-mail: rizvan0403@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9105-9264; eLibrary SPIN: 4535-2302

Oksana G. Komissarova – D. Sci (Med.), Prof., Central Research Institute of Tuberculosis, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4427-3804; eLibrary SPIN: 6006-6732

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.11.2020

Фавипиравир как потенциальное средство противодействия при COVID-19

М.В. Леонова 

МОО «Ассоциация клинических фармакологов», Россия
 anti23@mail.ru

Аннотация

Фавипиравир – противовирусный химиопрепарат широкого спектра действия, аналог пуриновых нуклеозидов, одобренный в Японии как лекарство от гриппа. Подобно другим аналогам нуклеозидов, фавипиравир действует как пролекарство, внутриклеточно метаболизируется с образованием активного метаболита фавипиравира рибофуранозил-5'-трифосфата. Метаболит конкурентно ингибирует активность РНК-полимеразы РНК-вирусов и препятствует репликации вируса за счет включения в вирусную РНК, действуя как терминатор цепи. Обладает избирательностью или вирус-специфичностью внутриклеточного действия и низким уровнем цитотоксичности. Фавипиравир как терминатор цепи прекращает удлинение цепи вирусной РНК и дальнейший синтез вирусной РНК, что снижает вероятность образования мутаций и появления резистентных штаммов вирусов. Фавипиравир приводит к значимому снижению уровня провоспалительных цитокинов, что усиливает противовирусный эффект. Фавипиравир продемонстрировал противовирусную активность против широкого спектра РНК-вирусов, таких как вирус гриппа А, В, С, вирусы Эбола, Ласса, бешенства и др. В 2020 г. в рамках скринингового тестирования противовирусных препаратов, включая фавипиравир, показано наличие противовирусной активности против 2019-nCoV в исследовании *in vitro* на клеточной культуре с показателями эффективности и селективности лучше, чем у рибавирина. Иницировано более 10 клинических исследований по изучению эффективности фавипиравира для лечения COVID-19 легкого и среднетяжелого течения. Применяли фиксированную нагрузочную и поддерживающую дозу 3200/1200 мг и 3600/1600 мг. Результаты показали лучший клинический эффект с более ранней элиминацией коронавируса, регрессом компьютерно-томографических изменений и потребностями в искусственной вентиляции легких в группах лечения фавипиравиром в сравнении с лопинавиром/ритонавиром, Арбидолом и другими препаратами. В российском клиническом исследовании II/III фазы по изучению эффективности и безопасности фавипиравира (Авифавир) у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в дозах 1600/600 мг или 1800/800 мг 2 раза в сутки в сравнении со стандартным лечением показал клиренс вируса у 62,5% пациентов в течение 4 дней, безопасность и хорошую переносимость. Фавипиравир включен в Российские рекомендации по лечению COVID-19 и является единственным одобренным пероральным препаратом для лечения COVID-19 средней степени тяжести на сегодняшний день.

Ключевые слова: COVID-19, фавипиравир, аналог пуриновых нуклеозидов, противовирусная активность, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Леонова М.В. Фавипиравир как потенциальное средство противодействия при COVID-19. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 56–60. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200368

Review

Favipiravir as a potential countermeasure for COVID-19

Marina V. Leonova 

Association of Clinical Pharmacologists, Russia
 anti23@mail.ru

Abstract

Favipiravir is a broad-spectrum antiviral agent, an analogue of purine nucleosides, licensed as an anti-influenza drug in Japan. Like other analogs of nucleosides, favipiravir acts as a prodrug, and undergoes an intracellular phosphoribosylation to be an active form, favipiravir ribofuranosyl-5'-triphosphate. The metabolite competitively inhibits the activity of RNA polymerase of RNA viruses and prevents virus replication by incorporating into the viral RNA, acting as a chain terminator. It possesses selective or virus-specific intracellular action and low cytotoxicity. Favipiravir inhibits viral RNA synthesis by terminating chain elongation, which reduces the likelihood of mutations and the emergence of resistant virus strains. Favipiravir causes a significant decrease in pro-inflammatory cytokines levels, which enhances the antiviral effect. Favipiravir demonstrated antiviral activity against a broad spectrum of RNA viruses, such as influenza A, B and C viruses, Ebola virus, Lassa virus, rabies, etc. In 2020, as part of screening testing of antiviral drugs, including favipiravir, it was shown *in vitro* antiviral activity against 2019-nCoV with better efficacy and selectivity compared to ribavirin. More than 10 clinical trials have been initiated to study the effectiveness of favipiravir for the treatment of mild to moderate COVID-19. A fixed loading and maintenance dose of 3200/1200 mg and 3600/1600 mg was used. The results showed a better clinical effect with earlier elimination of coronavirus, regression of computed tomographic changes and the need for mechanical ventilation in the favipiravir treatment groups compared with lopinavir/ritonavir, Arbidol and other drugs. In a Russian phase II/III clinical study of efficacy and safety of favipiravir (Avifavir) (1600/600 mg or 1800/800 mg 2 times a day) vs standard treatment in patients with moderate COVID-19, favipiravir showed virus clearance within 4 days in 62.5% of patients, safety and good tolerance. Favipiravir is included in the Russian guidelines for the treatment of COVID-19 and is the only approved oral medication for the treatment of moderate COVID-19 to date.

Key words: COVID-19, favipiravir, purine nucleoside analog, antiviral activity, efficacy, safety

For citation: Leonova M.V. Favipiravir as a potential countermeasure for COVID-19. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 56–60. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200368

Вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19) захватила весь мир и признана 11 марта 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) пандемией [1]. В настоящее время заболевание охватило около 25 млн человек, более 850 тыс. умерших; в России число больных приблизилось к 1 млн человек. Основная угроза инфекции COVID-19 представлена COVID-пневмонией, которая может быстро прогрессировать до острого респираторного дистресс-синдрома с необходимостью подключения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), и риском смерти.

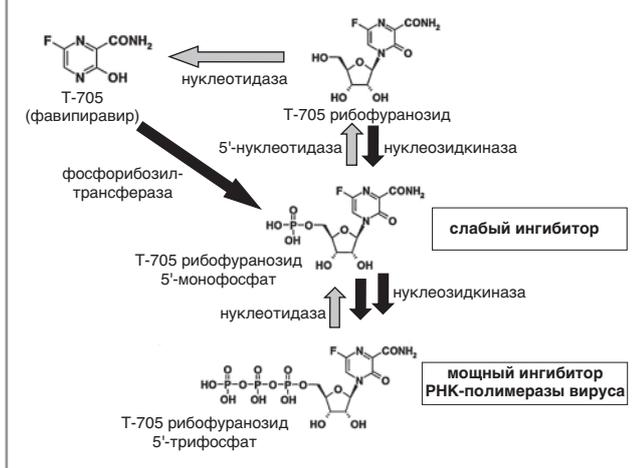
Однако никаких конкретных противовирусных препаратов для лечения COVID-19 не одобрено. В списке возможных лекарственных препаратов для этиотропного лечения COVID-19 перепрофилированы несколько про-

тивовирусных препаратов: рибавирин, хлорохин и гидроксихлорохин, лопинавир/литонавир, Арбидол, а позднее начались исследования по возможности применения ремдесивира и фавипиравира [2]. В статье представлен научный обзор по механизму действия и противовирусной активности, фармакодинамике, клиническим исследованиям эффективности в лечении COVID-19.

Механизм действия фавипиравира

Фавипиравир – противовирусный химиопрепарат широкого спектра действия, аналог пуриновых нуклеозидов. Он разработан и одобрен в Японии в 2014 г. как лекарство от гриппа с эффективностью против тяжелых инфекций, вызванных высокой вирусной нагрузкой. Фавипиравир имеет механизм действия, аналогичный антигерпесвирусовому

Рис. 1. Схема внутриклеточного метаболизма фавипиравира с образованием активного метаболита рибофуранозил-5'-трифосфата [3].

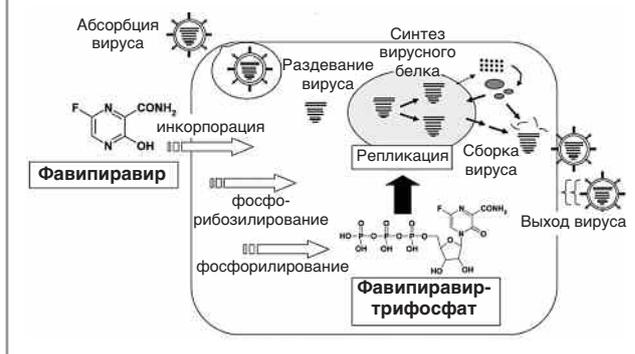


препарату Ацикловиру. Как и многие другие аналоги нуклеозидов, фавипиравир действует как пролекарство, внутриклеточно преимущественно в инфицированных клетках первично метаболизируется через пуриновые фосфорибозилтрансферазы и далее фосфорилируется с образованием активного метаболита фавипиравира рибофуранозил-5'-трифосфата (рис. 1) [3, 4]. Метаболит действует на раннюю и среднюю стадию цикла репликации вируса: дозозависимо конкурирует с пуриновыми нуклеозидами, ингибируя активность РНК-зависимой РНК-полимеразы РНК-вирусов, и препятствует репликации вируса за счет включения в вирусную РНК, действуя как терминатор цепи образования новой вирусной РНК [5]. Механизм взаимодействия трифосфата фавипиравира происходит путем связывания с консервативными доменами РНК-полимеразы, таким образом предотвращая включение нуклеозидов для репликации и транскрипции вирусной РНК. В отличие от рибавирина, трифосфат фавипиравира не влияет на синтез клеточной ДНК или РНК, что указывает на избирательность (селективность) или вирус-специфичность внутриклеточного действия и более низкий уровень цитотоксичности. Так, индекс селективности ингибирующего действия трифосфат фавипиравира на РНК-полимеразу как отношение $IC_{50\%}$ клеток/ $IC_{50\%}$ вируса гриппа составил более 6000 (1,0/6370 мкМ) [3]. Препарат не оказывает ингибирующего действия на клеточные α , β и γ -субъединицы ДНК-полимеразы человека вплоть до концентрации до 100 мкг/мл [3]. Таким образом, фавипиравир действует как специфический ингибитор РНК-полимеразы вирусов (рис. 2) [5]. Результатом действия фавипиравира является снижение вирусной нагрузки.

Особенностью действия фавипиравира является подавление синтеза вирусной РНК как терминатора цепи [4]. Фавипиравир прекращает удлинение цепи вирусной РНК после включения одной или двух молекул фавипиравира, и дальнейший синтез этой комплементарной цепи вирусной РНК не может быть завершен, что снижает вероятность образования мутаций и появления резистентных штаммов вирусов. Это согласуется с отсутствием резистентного вируса во всей популяции вируса после обработки фавипиравиром и с клиническими данными об отсутствии резистентных к фавипиравиру штаммов вирусов гриппа [4].

Важным дополнительным эффектом действия фавипиравира является подавление продукции провоспалительных цитокинов на фоне респираторной вирусной инфекции. Известно, что цитокины, особенно фактор некроза опухоли α , занимают важное место в патогенезе инфекции, вызванной РНК-вирусами, и их уровень коррелирует с тяжестью тече-

Рис. 2. Схема механизма внутриклеточного действия фавипиравира в вирусном цикле [5].



ния заболевания и поражения легких. Так, в экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo* на моделях гриппозной инфекции изучали влияние фавипиравира на уровень цитокинов – фактора некроза опухоли α , интерлейкина-1 α , интерлейкина-6 [6]. Показано, что фавипиравир приводил к значимому дозозависимому снижению уровня провоспалительных цитокинов как в культуре инфицированных клеток, так и в бронхоальвеолярном секрете у зараженных животных, что сопровождало снижение вирусной нагрузки и усиливало противовирусный эффект препарата.

Фавипиравир, являясь селективным и мощным ингибитором РНК-полимеразы, проявляет активность ко всем типам вирусов группа, включая А, В, С, сезонные штаммы А (H1N1 и H3N2), устойчивые штаммы к ингибиторам нейраминидазы и ингибиторам М2-белка, на уровне эффективной подавляющей концентрации (EC_{50}) в диапазоне от 0,014 до 0,55 мкг/мл [4, 5]. Важным отличительным свойством препарата является отсутствие способности продуцировать устойчивые штаммы вирусов к фавипиравиру. Кроме того, фавипиравир продемонстрировал противовирусную активность против широкого спектра других РНК-вирусов, таких как вирусы Эбола, Ласса, бешенства, геморрагической лихорадки, тяжелой лихорадки с синдромом тромбоцитопении (табл. 1) [5]. Во время вспышки болезни, вызванной вирусом Эбола в Западной Африке в 2014–2015 гг., проведены экспериментальные испытания фавипиравира, и пациенты, получившие препарат, имели тенденцию к увеличению общей выживаемости и более длительное среднее время выживаемости, а также наблюдался более высокий процент пациентов со снижением вирусной нагрузки >100 раз [7, 8].

Секвенирование генома новой коронавирусной инфекции 2019 г. (2019-nCoV), полученной в Ухане, позволило идентифицировать вирус как РНК-содержащий из рода Betacoronavirus, близкий к геномам коронавируса SARS-CoV (сходство около 78%) и MERS-CoV-2 (сходство около 50%) [9].

В рамках скринингового тестирования разных противовирусных препаратов, включая фавипиравир, провели сравнение противовирусной активности против 2019-nCoV в исследовании *in vitro* на клеточной культуре [10]. Противовирусную эффективность (EC_{50}) оценивали путем количественного определения вирусных копий в клеточном супернатанте, также оценивали в стандартных тестах цитотоксичность (CC_{50}) и индекс селективности (табл. 2). Наибольшую активность показали ремдесивир и хлорохин, которые изначально предложены для лечения инфекции COVID-19; следующим в этом ряду по активности стоял фавипиравир; рибавирин значимо уступал всем вышеперечисленным препаратам.

Таким образом, фавипиравир рассматривался в качестве потенциального кандидата для лечения инфекции COVID-19.

Семейство	Название вируса	ЕС ₅₀ , мкг/мл	Альтернативный препарат
<i>Orthomyxoviridae</i>	Грипп типа А	0,01–0,94	Оселтамивир (есть синергизм)
	Сезонный штамм гриппа типа А (H1N1)	0,13–3,53	
	Штамм гриппа типа А (H3N2)	0,1–1,0	
	Грипп типа В	0,04–0,8	
	Грипп типа С	0,03–0,06	
<i>Bunyaviridae</i>	Вирус геморрагической лихорадки Крым–Конго	1,0	Рибавирин (менее активен – ЕС ₅₀ 5,6–42, более цитотоксичен)
	Тяжелая лихорадка с синдромом тромбоцитопении	0,71–1,3	
	Другие виды лихорадки	5–30	
<i>Filoviridae</i>	Эбола	10,5	
<i>Rhabdoviridae</i>	Бешенство	5,1–7,0	Возможно, рибавирин, ИФН-α
<i>Paramyxoviridae</i>	Метапневмовирус человека	1,3–6,3 (ЕС ₉₀)	
	Респираторно-синцитиальный вирус человека	41	
<i>Flaviviridae</i>	Вирус Зика	3,5–3,8	
	Желтая лихорадка	42	
	Вирус Западного Нила	53	
<i>Picornaviridae</i>	Вирус полиомиелита	4,8	
	Риновирус	23	
	Энтеровирус 71-го типа	23	
<i>Caliciviridae</i>	Норовирус	19–39	
<i>Arenaviridae</i>	Вирус Ласса	1,7–11,1 (ЕС ₉₀)	Рибавирин (более цитотоксичен)
	Другие типы	0,8–11,1	
<i>Togaviridae</i>	Разные типы	0,3–9,4	

Препараты	ЕС ₅₀ , мкМ/л	СС ₅₀ , мкМ/л	Индекс селективности
Ремдесивир	0,77	>100	>129,87
Хлорохин	1,13	>100	>88,50
Фавипиравир	61,88	>400	>6,46
Рибавирин	109,50	>400	>3,65

Клинические исследования фавипиравира при COVID-19

Использование фавипиравира для лечения инфекции COVID-19 обосновано его эффективностью при лечении летальных инфекций, вызванных РНК-вирусами.

Утвержденная доза фавипиравира для лечения гриппа в Японии составляет 1600 мг 2 раза в день в 1-й день, а затем 600 мг 2 раза в день в течение 4 дней, а доза при инфекции вирусом Эбола – 6000 мг в 1-й день и 2400 мг/сут в последующие дни. Фавипиравир противопоказан беременным женщинам из-за его тератогенности и эмбриотоксичности у животных.

Ранний клинический опыт применения фавипиравира для лечения COVID-19 является многообещающим [11–13]. В Китае зарегистрировано 8 клинических исследований, оценивающих эффективность применения фавипиравира при COVID-19; в основном это очень небольшие по количеству включенных пациентов исследования (30–150 пациентов) [12]. Наиболее значимые результаты исследований представлены далее.

В марте 2020 г. опубликованы результаты открытого сравнительного клинического исследования, проведенного в Китае, по оценке эффективности фавипиравира и лопинавир/ритонавир при лечении COVID-19 [14]. В исследование включены 80 госпитализированных пациентов (средний возраст 47 лет) с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 легкой или средней степени тяжести. Основная группа (n=35) получала фавипиравир перорально (1-й день: 1600 мг 2 раза; 2–14-й дни: 600 мг 2 раза в день) плюс интерферон-α (ИФН-α) ингаляцией (5 млн ед. 2 раза

в день); группа контроля (n=45) получала перорально лопинавир/ритонавир (400/100 мг 2 раза в день) плюс ИФН-α. Эффективность оценивали по времени элиминации вируса и степени улучшения результатов компьютерной томографии (КТ) грудной клетки на 14-й день после лечения. Наличие SARS-CoV-2 выявляли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Более короткое время элиминации вируса обнаружили в основной группе по сравнению с контрольной группой (медиана 4 дня по сравнению с 11 днями, $p < 0,001$). Показатели улучшения изменений КТ грудной клетки для двух групп исследования не различались на 4 и 8-й день лечения; однако на 14-й день лечения степень улучшения изменений КТ грудной клетки в группе фавипиравира значительно выше, чем в контрольной группе (91,4% против 62,2%, $p = 0,004$). Переносимость лечения в группе фавипиравира была достоверно лучшей, чем в контрольной группе: общее количество нежелательных явлений в 11,43 и 55,56% соответственно ($p < 0,001$). Основные побочные явления наблюдались со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Таким образом, показано, что фавипиравир способствует более ранней элиминации коронавируса и регрессии изменений в легких, что эффективно контролирует течение заболевания.

В апреле 2020 г. опубликованы результаты другого многоцентрового открытого клинического исследования по сравнению эффективности фавипиравира с Арбидолом при COVID-19 [15]. Включены 240 госпитализированных пациентов с COVID-19 (COVID-пневмония имелась у 86% пациентов), которые рандомизированы для приема фавипира-

вира (n=120) или Арбидола (n=120). Арбидол разрешен в Китае для лечения COVID-19. Первичным исходом учитывали частоту клинического выздоровления через 7 дней; вторичными исходами были продолжительность лихорадки, время облегчения кашля и потребность в оксигенотерапии или ИВЛ. Частота клинического выздоровления через 7 дней для пациентов с нетяжелым течением COVID-19 составила 71,43% в группе фавипиравира и 55,86% в группе Арбидола ($p=0,0199$), но не получили достоверных различий между группами лечения по частоте излечения у пациентов с тяжелым течением (5,56% против 0%) и у пациентов с сопутствующим заболеванием артериальной гипертензией и/или диабетом (54,76 и 51,43%). Для пациентов с нетяжелым течением COVID-19 и пациентов с COVID-19 с сопутствующими артериальной гипертензией и/или диабетом время снижения температуры и облегчения кашля в группе фавипиравира значительно короче, чем в группе Арбидола ($p<0,0001$). Также для пациентов с нетяжелым течением COVID-19 потребность в оксигенотерапии или ИВЛ была меньшей в группе фавипиравира, чем в группе Арбидола, и составила 8,16 и 17,12% соответственно ($p=0,0541$). Для других клинических групп пациентов с COVID-19 различий по данному вторичному исходу не наблюдали, хотя на 10% меньшая частота отмечалась в группе фавипиравира. Побочные эффекты в группе фавипиравира 31,9% и в группе Арбидола 23,33% ($p>0,05$) – преимущественно в виде расстройств ЖКТ и повышения уровня мочево́й кислоты.

В июле 2020 г. опубликованы результаты ретроспективного наблюдательного исследования, проведенного в Таиланде, по изучению эффективности и оптимального дозирования фавипиравира у 247 госпитализированных пациентов с COVID-19 [16]. Фавипиравир получали 63 пациента (средний возраст 48 лет); 27% пациентов находились на оксигенотерапии, 9,5% получали экстракорпоральную оксигенацию и 6,3% находились на ИВЛ. Применяли фиксированную нагрузочную дозу в 1-й день 1600 мг 2 раза, а затем во 2–10-й дни по 600 мг 2 раза в день, а пациентам с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 35 использовали большую нагрузочную (60 мг/кг/сут) и поддерживающую дозу (20 мг/кг/сут). Первичным исходом была частота клинического улучшения через 7 дней лечения, а вторичными исходами – показатели клинического улучшения на 14 и 28-й день. Частота клинического улучшения на фоне терапии фавипиравиром на 7-й день составила 66,7%, на 14-й – 85,7%, на 28-й – 90,5%. У пациентов, не требовавших применения оксигенотерапии, частота улучшения на 7-й день была вдвое больше, чем среди пациентов, находившихся на оксигенотерапии (92,6% против 47,2%), а через 14 дней достигла 100%, тогда как у пациентов с оксигенотерапией даже через 28 дней составила 83,3%. Смертность на 28-й день составила 7,9%. При анализе влияния дозировки фавипиравира выявили, что оптимальной дозой для пациентов с ИМТ < 35 является нагрузочная 3200 мг/сут и поддерживающая 120 мг/сут, а для пациентов с ИМТ > 35 требуется повышение доз. Таким образом, фавипиравир показал достаточно высокую эффективность у пациентов с более тяжелым течением заболевания, чем в предшествующих исследованиях.

В июле 2020 г. компания Glenmark Pharmaceuticals Ltd. (Индия) анонсировала предварительные результаты клинического исследования III фазы по изучению эффективности и безопасности фавипиравира у 150 пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19, проведенного в Индии. Фавипиравир назначался в нагрузочной дозе 3600 мг (1800 мг 2 раза в 1-й день) и поддерживающей дозе 1600 мг (800 мг 2 раза в день со 2 по 14-й день) в сочетании со стандартной поддерживающей терапией. Первичной конечной точкой эффективности было достижение более быстрой элиминации коронавируса в группе лечения фавипиравиром по сравнению с контрольной группой (отношение рисков 1,367, $p=0,129$). По вторичным исходам отмечали статистически

значимое сокращение среднего времени до клинического излечения (нормализации температуры, сатурации кислорода, частоты дыхания и кашля) в группе лечения фавипиравиром (3 дня против 5 дней, отношение рисков 1,74, $p=0,029$). При этом достигли клинического излечения к 4-му дню 69,8% пациентов в группе лечения фавипиравиром против 44,9% пациентов в контрольной группе ($p=0,019$). Среди пациентов с клиническим ухудшением состояния и потребностью кислородной поддержки медиана времени до первого использования кислорода была больше и составила 5 дней в группе фавипиравира и 2 дня в контрольной группе. Фавипиравир хорошо переносился без серьезных побочных эффектов или летальных исходов, тогда как в контрольной группе был 1 случай развития острого респираторного дистресс-синдрома со смертельным исходом.

В августе 2020 г. опубликованы результаты многоцентрового клинического исследования II/III фазы по изучению эффективности и безопасности фавипиравира (Авифавир) у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, проведенного в России [17]. Включены 60 госпитализированных пациентов с COVID-пневмонией средней тяжести, которых рандомизировали в 3 группы лечения с разными схемами дозирования фавипиравира: Авифавир в дозах 1600/600 мг 2 раза в сутки, Авифавир в дозах 1800/800 мг 2 раза в сутки или стандартное лечение (контрольная группа), включавшее хлорохин, гидроксихлорохин или лопинавир/ритонавир. Лечение продолжали 14 дней. Первичной конечной точкой эффективности было достижение элиминации коронавируса по данным теста полимеразной цепной реакции к 10-му дню лечения; вторичными исходами оценивали скорость элиминации вируса к 5-му дню, время до нормализации клинических симптомов (температуры тела), динамику изменений КТ грудной клетки к 15-му дню, а также частоту и тяжесть нежелательных явлений. Элиминация коронавируса на 5-й день достигнута у 62,5% пациентов, получавших Авифавир, и у 30,0% пациентов контрольной группы ($p=0,018$), к 10 дню – 92,5 и 80,0% соответственно, и различия не достигли статистической значимости ($p=0,155$). По вторичным исходам статистические различия между группами лечения отмечены по среднему времени нормализации температуры тела ($< 37^\circ\text{C}$) – 2 дня в группе Авифавира и 4 в контрольной группе ($p=0,007$), тогда как по частоте улучшения КТ грудной клетки на 15-й день лечения различий между группами не было (90% пациентов в группе Авифавира и 80% пациентов в контроле, $p=0,283$). В группе получавших Авифавир в дозах 1600/600 мг 2 пациента имели прогрессию заболевания, перевод на ИВЛ со смертельным исходом. Частота нежелательных эффектов в группе Авифавира составила 17,5% и имела легкую степень тяжести (чаще со стороны ЖКТ), только в 5% случаев потребовалась отмена препарата. Таким образом, фавипиравир у пациентов с COVID-пневмонией средней тяжести показал высокий потенциал по эффективности в обеих дозировках и хорошую переносимость.

Кроме описанных исследований по применению фавипиравира при инфекции COVID-19, в настоящее время продолжают еще несколько исследований: компания Fujifilm Holdings Corp проводит клинические испытания фавипиравира (Avigan) II фазы в США (50 пациентов) и III фазы в Японии; компания Glenmark Pharmaceuticals Ltd. проводит клиническое исследование FAITH III фазы по оценке эффективности комбинации фавипиравира и умифеновира (158 пациентов); Университет медицинских наук Шахида Бехешти в Иране проводит клиническое исследование IV фазы по сравнению эффективности фавипиравира и гидроксихлорохина (40 пациентов); Медицинский факультет Чжэцзянского университета в Китае проводит 2 клинических исследования по сравнению эффективности фавипиравира и балоксавира марбоксила и лопинавира/ритонавира (30 пациентов) [18].

Заключение

В условиях отсутствия этиотропных противовирусных препаратов в отношении инфекции COVID-19 лечение пациентов представляет большую проблему. Использование рекомендованных перепрофилированных противовирусных препаратов зачастую не обеспечивает необходимую эффективность и безопасность, а неблагоприятное соотношение польза/риск для некоторых препаратов привел к их ограничению использования для лечения инфекции COVID-19 в клинической практике (хлорохин, гидроксихлорохин, рибавирин, лопинавир/ритонавир). Поэтому в настоящее время перспективы этиотропной терапии инфекции COVID-19 связываются с фавипиравиром.

Фавипиравир является одним из новых пероральных противовирусных химиопрепаратов, относится к группе аналогов нуклеозидов с широким спектром противовирусной активности в отношении РНК-вирусов. В отличие от более старого препарата рибавирина с широким спектром противовирусной активности к РНК-вирусам, фавипиравир имеет высокую избирательность и селективность действия, отсутствие цитотоксичности и отсутствие образования резистентных форм. Препарат показал эффективность в лечении тяжелых и летальных вирусных заболеваний, включая тяжелые формы гриппа, инфекцию Эбола. Фавипиравир показал противовирусную активность против нового коронавируса 2019-nCoV, а в ряде клинических исследований у пациентов со среднетяжелым течением инфекции COVID-19 и COVID-пневмонией ускорял элиминацию вируса и наступление клинического излечения. Единственным недостатком препарата является его тератогенность по данным экспериментальных исследований, что ограничивает применение у беременных женщин.

Фавипиравир не имеет статуса регистрации в Управлении по контролю пищевых продуктов и лекарств в США. Временное руководство ВОЗ «Клиническое ведение COVID-19» дает осторожные рекомендации по применению всех перепрофилированных противовирусных препаратов, включая фавипиравир, для лечения инфекции COVID-19 в реальной клинической практике, ограничивая только рамками клинических исследований [19].

Минздрав России, основываясь на промежуточных результатах клинических испытаний II/III фазы, включил фавипиравир во временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», начиная с версии VII [20].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Леонова Марина Васильевна – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., клин. фармаколог, член МОО «Ассоциация клинических фармакологов». E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114; Scopus ID 7004151126

Литература/References

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020.
2. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther* 2020; 14: 58–60. DOI: 10.5582/ddt.2020.01012
3. Furuta Y, Takahashi K, Kuno-Maekawa M et al. Mechanism of action of T-705 against influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49 (3): 981–6. DOI: 10.1128/AAC.49.3.981-986.2005
4. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther* 2020; 209: 107512. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512
5. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2017; 93 (7): 449–63. DOI: 10.2183/pjab.93.027
6. Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res* 2018; 153: 85–94. DOI: 10.1016/j.antiviral.2018.03.003
7. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E et al. JIKI Study Group. Experimental treatment with favipiravir for Ebola virus disease (the JIKI trial): a historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea. *PLoS Med* 2016; 13: e1001967. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001967
8. Bai CQ, Mu JS, Kargbo D et al. Clinical and virological characteristics of Ebola virus disease patients treated with favipiravir (T-705) Sierra Leone, 2014. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 1288–94. DOI: 10.1093/cid/ciw571
9. 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; 395: 565–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
10. Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; 30 (3): 269–71. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0
11. Seneviratne SL, Abeysuriya V, De Mel S et al. Favipiravir in Covid-19. *IJPSAT* 2020; 19 (2): 143–5. https://www.researchgate.net/publication/340778537_Favipiravir_in_COVID-19
12. Du YX, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin Pharmacol Ther* 2020; 108 (2): 242–7. DOI: 10.1002/cpt.1844
13. Coomes EA, Haghbayan H. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? *J Antimicrob Chemother* 2020; 75 (7): 2013–4. DOI: 10.1093/jac/dkaa171
14. Cai Q, Yang M, Liu D et al. Experimental treatment with Favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering (Beijing)* 2020. DOI: 10.1016/j.eng.2020.03.007
15. Chen C, Zhang Y, Huang J et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *MedRxiv preprint*. DOI: 10.1101/2020.03.17.20037432
16. Rattanaumpawan P, Jirajariyavej S, Lerdlamyong K et al. Real-world experience with favipiravir for treatment of COVID-19 in Thailand: results from a multicenter observational study. *MedRxiv preprint*. DOI: 10.1101/2020.06.24.20133249
17. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV et al. AVIFAVIR for treatment of patients with moderate COVID-19: interim results of a phase II/III multicenter randomized clinical trial. *MedRxiv preprint*. DOI: 10.1101/2020.07.26.20154724
18. Zhu R, Gao YI, Robert SH et al. Systematic review of the registered clinical trials of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv preprint*. DOI: 10.1101/2020.03.01.20029611
19. Clinical management of COVID-19. WHO, interim guidance 27 May 2020. <https://www.who.int/publications/item/clinical-management-of-covid-19>.
20. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Минздрав России. Версия VII. 03.06.2020. [Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)". Ministry of Health of Russia. Version VII. 03.06.2020 (in Russian).]

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.11.2020

«Боткинские четверги»

Уважаемые коллеги!

Перед вами очередная публикация в рамках рубрики «Боткинские четверги», основу которой составляют регулярно проводимые на базе ГБУЗ «ГКБ 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) ФГБОУ ДПО РМАНПО¹.



ТЮРИН Игорь Евгеньевич



СИНОПАЛЬНИКОВ Александр Игоревич

Практический опыт

Случай криптогенной организуемой пневмонии

Ю.Г. Белоцерковская^{✉1}, И.Е. Тюрин^{1,2}, С.Н. Швайко³

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

[✉]belo-yuliya@yandex.ru

Аннотация

Криптогенная организуемая пневмония – диффузное заболевание легких, характеризующееся избыточной пролиферацией гранулематозной ткани в альвеолярных ходах и альвеолах и умеренно выраженным интерстициальным воспалением. Диагноз требует мультидисциплинарного подхода с участием пульмонолога, рентгенолога и в некоторых случаях – морфолога. У большинства больных диагноз криптогенной организуемой пневмонии подтверждается на основе клинической картины, типичной компьютерно-томографической картины и данных цитологии жидкости бронхоальвеолярного лаважа, исключения известных причин организуемой пневмонии. Вторичным подтверждением диагноза служит выраженный положительный ответ на терапию глюкокортикостероидами. В статье представлено клиническое наблюдение пациентки 58 лет с прогрессирующей одышкой и инфильтратами в легких, которые изначально трактовались как проявление двусторонней пневмонии. При компьютерной томографии высокого разрешения органов грудной клетки выявлена характерная картина «организуемой пневмонии». Клинические и рентгенологические изменения регрессировали после терапии глюкокортикостероидами.

Ключевые слова: криптогенная организуемая пневмония, картина «организуемой пневмонии», интерстициальные заболевания легких, дифференциальный диагноз одышки, дифференциальный диагноз внебольничной пневмонии.

Для цитирования: Белоцерковская Ю.Г., Тюрин И.Е., Швайко С.Н. Случай криптогенной организуемой пневмонии. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 61–65. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200412

Best Practice

Case of cryptogenic organizing pneumonia

Yuliya G. Belotserkovskaya^{✉1}, Igor E. Tiurin^{1,2}, Svetlana N. Shvaiko³

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

²Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

³Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

[✉]belo-yuliya@yandex.ru

Abstract

Cryptogenic organizing pneumonia is a diffuse lung disease characterized by excessive proliferation of granulomatous tissue in the small bronchi and alveoli and moderate interstitial inflammation. The diagnosis requires a multidisciplinary approach involving a pulmonologist, a radiologist and, in some cases, a morphologist. In most patients, cryptogenic organizing pneumonia is diagnosed on the basis of clinical symptoms, typical findings in computed tomography and cytology of the bronchoalveolar lavage fluid, after excluding the known causes of organizing pneumonia. Secondary confirmation of the diagnosis is a pronounced positive response to glucocorticosteroid therapy. The article presents a clinical case of a 58-year-old patient with progressive dyspnea and infiltrates in the lungs, which were initially interpreted as a manifestation of bilateral pneumonia. High-resolution computed tomography of the chest organs revealed a characteristic picture of "organizing pneumonia". Clinical and radiological changes regressed after glucocorticosteroid therapy.

Key words: cryptogenic organizing pneumonia, "organizing pneumonia" pattern, interstitial lung diseases, differential diagnosis of dyspnea, differential diagnosis of community-acquired pneumonia.

For citation: Belotserkovskaya Yu.G., Tiurin I.E., Shvaiko S.N. Case of cryptogenic organizing pneumonia. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 61–65. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200412

Больная 3., 58 лет, обратилась к пульмонологу амбулаторно. **Жалобы при обращении:** одышка при физической нагрузке (шкала MRC – 3), кашель с умеренным количе-

ством белой мокроты, осиплость голоса. Слабости, недомогания нет. Температура не повышается. Масса тела стабильная.

¹Информацию о времени и месте проведения очередных консилиумов вы сможете узнать у доцента кафедры пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Анны Геннадьевны Романовских. Тел.: 8 (903) 575-05-13.

Анамнез заболевания

Заболела остро 21.12.2017, когда появились подъемы температуры до 38,7°C, потливость (в том числе ночная), кашель с желтой вязкой мокротой. Первоначально лечилась самостоятельно симптоматически, однако кашель усиливался, мокрота оставалась вязкой, гипертермия сохранялась до 38,0°C. Обратилась за амбулаторной помощью, при рентгенографии органов грудной клетки (02.01.18) выявлены изменения в обоих легких, предложена госпитализация. Лечилась в стационаре с 03.01.18 по 22.01.18. Диагноз при поступлении: внебольничная полисегментарная двусторонняя пневмония средней степени тяжести. Жалобы при поступлении: одышка при физической нагрузке; кашель в дневное время; мокрота – умеренное количество, желтая, вязкая; температура 37,8°C. Общий анализ крови 06.01.18: эритроциты – $4,79 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 104 г/л, лейкоциты – $9,08 \times 10^9/л$, эозинофилы – 1%, базофилы – 0, палочки – 2%, сегментоядерные нейтрофилы – 71%, лимфоциты – 20,8%, моноциты – 5,2%, тромбоциты – $253 \times 10^9/л$, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 27 мм/ч. Биохимический анализ крови 06.01.18: глюкоза натощак – 9,68 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 8,4%, С-реактивный белок – 35 мг/л, остальные показатели в норме. Анализ мокроты 09.01.18 – кислотоустойчивых микобактерий (четырёхкратный) – отрицательный. Посев мокроты 06.01.18: обильный рост дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Оценка функции внешнего дыхания (ФВД): снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной ЖЕЛ (рестриктивные нарушения вентиляционной функции легких).

Проведенное лечение в стационаре: азитромицин, метронидазол, амикацин, пefлоксацин, нистатин, метформин, ацетилцистеин, лоратадин, Эуфиллин, дексаметазон (с 11.01.18 – 4 мг/сут).

На фоне терапии нормализовалась температура, уменьшился кашель и количество отделяемой мокроты, одышка сохранялась без динамики.

Общий анализ крови 19.01.18: эритроциты – $4,78 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 105 г/л, лейкоциты – $16,81 \times 10^9/л$, эозинофилы – 1%, базофилы – 0, палочки – 3%, сегментоядерные нейтрофилы – 79%, лимфоциты – 15%, моноциты – 2%, тромбоциты – $298 \times 10^9/л$, СОЭ – 10 мм/ч.

Рентгенография органов грудной клетки 22.01.18: в обоих легких многочисленные тени средней интенсивности, корни малоструктурны, динамика изменений отсутствует (при сравнении с данными от 02.01.18).

Выписана на амбулаторное лечение. Диагноз при выписке основной: внебольничная полисегментарная двусторонняя пневмония средней степени тяжести, клиническое улучшение. Осложнения: дыхательная недостаточность I стадии. Сопутствующий диагноз: фиброзирующий альвеолит; сахарный диабет 2-го типа (СД 2), целевой уровень глюкозы не достигнут; гипертоническая болезнь II стадии 2-й степени, высокий риск; ожирение 2-й степени; хроническая анемия легкой степени.

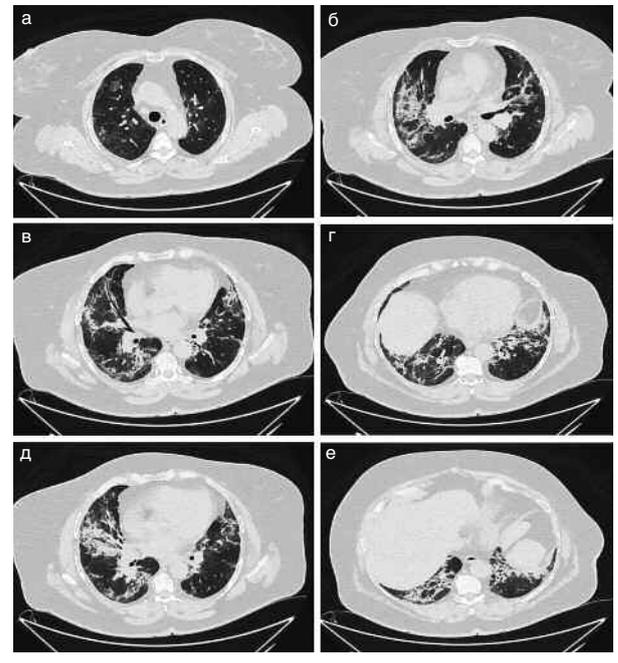
Рекомендации при выписке: консультация пульмонолога; прием нистатина (по 1 г 3 раза в день 10 дней), Беродуала – через небулайзер, Лазолвана – через небулайзер; наблюдение эндокринолога, кардиолога (коррекция терапии).

После выписки самостоятельно выполнила компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки 03.02.18 (рис. 1): картина расценена как фиброзирующий альвеолит. В описании исследования: с обеих сторон во всех сегментах линейные уплотнения, кистозные просветления, утолщения стенок бронхов, тракционные бронхоэктазы.

Анамнез жизни. Росла и развивалась нормально; образование законченное среднее; замужем; имеет двоих детей.

Бытовой анамнез: проживает в отдельной двухкомнатной квартире вместе с мужем и младшей дочерью; бытовые условия удовлетворительные; плесневый грибок в квартире отрицает.

Рис. 1. КТ органов грудной клетки от 03.02.18. Аксиальная проекция, режим легочного окна. Множественные двусторонние участки консолидации неправильной формы с нечеткими контурами, расположенные субплеврально и перибронхиально, с наличием «воздушной бронхографии» (б–г), уплотнение перибронховаскулярного интерстиция (б–д), участки уплотнения по типу «матового стекла» (а–д).



Профессиональные вредности: работает младшей медицинской сестрой, регулярно использует дезинфицирующие растворы.

Питание: удовлетворительное, режим не нормирован, 2–3 раза в день.

Вредные привычки: курение, употребление алкоголя, наркотических и токсических веществ отрицает.

Перенесенные заболевания: ветряная оспа, фурункулёз, корь, краснуха в детском возрасте; аппендэктомия в 7 лет (аппендицит, осложнившийся перитонитом); в течение 5 лет камни желчного пузыря; гепатит, венерические заболевания, туберкулёз и инфекционные болезни отрицает.

Гемотрансфузионный анамнез: кровь и кровезаменители не переливались.

Аллергический анамнез: не отягощен.

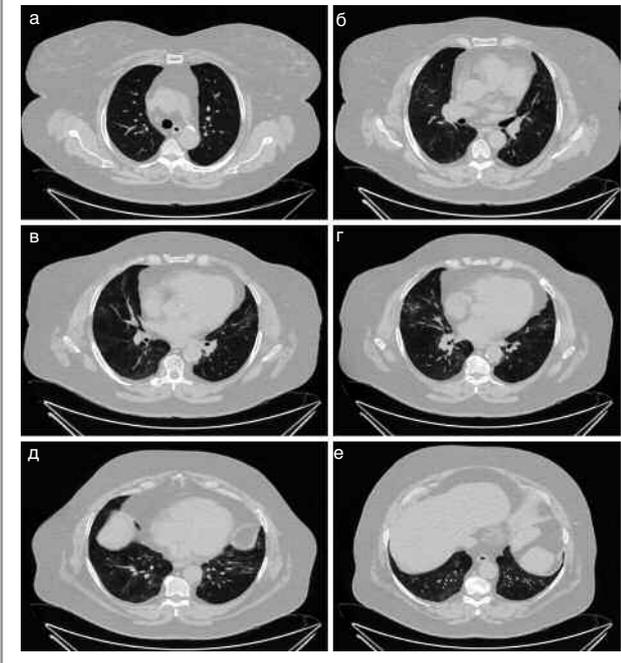
Наследственный анамнез: у матери артериальная гипертензия, у отца СД 2.

Общий осмотр и данные обследования

Температура тела 36,5°C, пульс 100 уд/мин, частота дыхания 19 в минуту, артериальное давление 138/96 мм рт. ст., SaO₂ 94% при комнатной температуре. Состояние относительно удовлетворительное, сознание ясное. Кожные покровы обычной окраски, температуры, влажности. Периферических отеков нет. Питание повышено (ожирение), индекс массы тела (ИМТ) 37,2. Периферические лимфоузлы не увеличены, мягкоэластической консистенции, безболезненные при пальпации, подвижные. Костно-мышечная система без особенностей. Аускультация легких: дыхание везикулярное, проводится во все отделы, ослаблено в нижних отделах, патологические дыхательные шумы выслушиваются (двусторонняя крепитация в средних и нижних отделах обоих легких). Со стороны других систем и органов осмотр особенностей не выявил.

Лабораторные исследования: гемоглобин – 114 г/л, общее количество лейкоцитов – $10,8 \times 10^9/л$, нейтрофилов – 75%, лимфоцитов – 18%, моноцитов – 5%, эозинофилов – 2%, базофилов – 0%. Количество тромбоцитов составило $290 \times 10^9/л$. Уровень креатинина, электролитов и показатели

Рис. 2. КТ органов грудной клетки от 21.09.18. Аксиальная проекция. Значительная положительная динамика при сравнении с данными от 03.02.18. Сохраняются лишь единичные двусторонние участки консолидации, расположенные перибронхиально (б-д), уплотнение перибронховаскулярного интерстиция (б-д) и единичные участки уплотнения по типу «матового стекла» (б-д).



функции печени в норме. Ревматоидный фактор в норме. Антитела к цитоплазме нейтрофилов не определяются. Электрокардиограмма без особенностей, сердечные ферменты в пределах нормы.

КТ органов грудной клетки от 03.02.18 (см. рис. 1): аксиальная проекция. Множественные двусторонние участки консолидации неправильной формы с нечеткими контурами, расположенные субплеврально и перибронхиально, с наличием в них «воздушной бронхографии», уплотнение перибронховаскулярного интерстиция, зоны «матового стекла».

С учетом клинической картины (одышка, кашель), данных анамнеза (длительность заболевания 6 нед, неэффективность антибактериальной терапии «внебольничной пневмонии»), данных обследования (двусторонняя крепитация, рестриктивные нарушения вентилиционной функции) и характерных данных КТ органов грудной клетки установлен следующий диагноз.

Основной диагноз: криптогенная организующаяся пневмония (КОП)². Осложнения основного диагноза: дыхательная недостаточность I стадии. Сопутствующие заболевания: СД 2, компенсированный; гипертоническая болезнь II стадии (гипертрофия левого желудочка), 2-й степени (140–159/90–99), высокий риск (СД, ожирение, гипертрофия левого желудочка); ожирение 2-й степени (ИМТ 37,2; очень высокий риск сопутствующих заболеваний).

Провели обследование для оценки риска остеопороза – денситометрия 20.02.18: Т-критерий -1,9 SD (остеопения). Уровень витамина D: 15 нг/мл (дефицит).

Лечение: 0–4-я неделя – преднизолон 60 мг/сут (утром до 10,00 в один прием); 4–8-я неделя – 40 мг/сут; 8–12-я неделя – 20 мг/сут; 12–18-я неделя – 10 мг/сут; 19–24-я неделя – мг/сут. На весь период терапии преднизолоном: рабепразол 10 мг/сут, кальция карбонат + колекальциферол (витамин D₃) 2500 мг/400 МЕ в сутки. Терапия СД и гипертонической болезни.

Оценка эффективности терапии

Динамика клинической картины: к концу 2-й недели терапии полностью регрессировали одышка, кашель и экспекторация мокроты.

КТ органов грудной клетки от 21.09.18 (рис. 2): аксиальная проекция, режим легочного окна. Значительное уменьшение зон консолидации, зон «матового стекла».

Обсуждение

КОП – диффузное заболевание легких, характеризующееся избыточной пролиферацией гранулематозной ткани в альвеолярных ходах и альвеолах и умеренно выраженным интерстициальным воспалением.

Согласно современной классификации КОП является одним из вариантов идиопатических интерстициальных пневмоний (рис. 3).

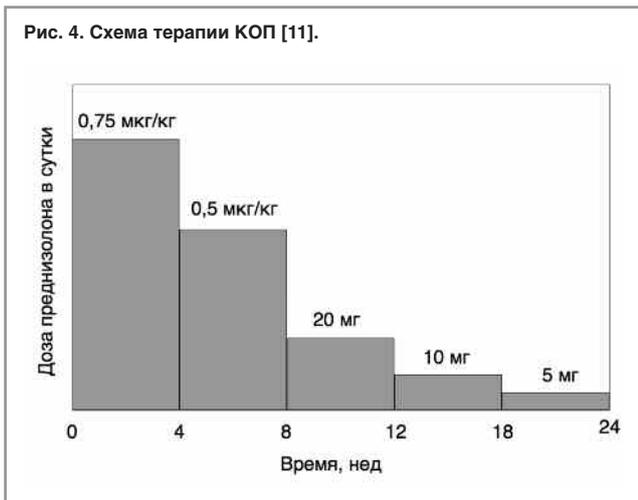
Рис. 3. Классификация интерстициальных заболеваний легких [1].



Примечание. ЭАА – экзогенный аллергический альвеолит, ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз, ЛИП – лимфоидная интерстициальная пневмония, ППФЭ – плевропаренхиматозный фиброэластоз, НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония, РБ ИЗЛ – респираторный бронхит с интерстициальным заболеванием легких, ДИП – десквамативная интерстициальная пневмония, ОИП – острая интерстициальная пневмония.

²КОП является предпочтительным термином, однако широко используется синоним: идиопатический облитерирующий бронхит с ОП.

Рис. 4. Схема терапии КОП [11].



Диагноз КОП устанавливается только после исключения всех возможных причин, приводящих к развитию организуемой пневмонии (ОП) [2]. Доля КОП составляет от 1,8 до 13% в структуре всех интерстициальных заболеваний легких [3–6]. В ретроспективных исследованиях выявили, что заболеваемость КОП составляла 1–10 случаев на 100 тыс. населения [7].

В происхождении ОП с установленными причинами наибольшее значение имеют инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые, паразитарные), прием лекарственных препаратов, системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ). Развитие ОП наблюдали также после трансплантации органов, лучевой терапии с облучением части легких и ряда других заболеваний.

Заболевание одинаково часто возникает у женщин и мужчин. Средний возраст больных обычно находится в диапазоне от 50 до 60 лет, однако заболевание может встречаться во всех возрастных группах [8–10]. Статус курения не влияет на предрасположенность к КОП. Клиническая картина КОП включает умеренную одышку, кашель, лихорадку в течение нескольких недель. При КОП обычно не бывает кровохарканья и изменений концевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек». При аускультации у большинства больных выявляют двустороннюю инспираторную крепитацию, как правило, в заднебазальных отделах легких. Так как клиническая картина КОП более всего напоминает бактериальную пневмонию, то на практике большинству больных до установления диагноза назначают многократные курсы антибиотиков.

Дифференциально-диагностический ряд включает: бактериальные и вирусные пневмонии, эозинофильную пневмонию; бронхиолоальвеолярный рак; лимфому с пораже-

нием легких; множественные инфаркты легких; гранулематоз с полиангиитом (Вегенера); аллергический гранулематоз с полиангиитом (синдром Черджа–Стросс).

Лабораторные методы не имеют достаточной специфичности в диагностике КОП. Могут выявляться признаки системной воспалительной реакции: лейкоцитоз периферической крови (у 50%), ускорение СОЭ и повышение концентрации С-реактивного белка (у 70–80%) [11, 12]. При цитологическом исследовании жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) обычно выявляется увеличение общего числа клеточных элементов с повышением доли лимфоцитов (20–40%), эозинофилов (5–10%) и нейтрофилов (10–20%). При исследовании функции дыхания приблизительно у половины больных КОП обнаруживают умеренные рестриктивные нарушения. Диффузионная способность легких и ее отношение к альвеолярному объему снижены у большинства больных (75%) [13].

Наиболее надежным методом подтверждения диагноза КОП является морфологическое исследование ткани легких, полученной во время хирургической биопсии легких. Характерным морфологическим паттерном ОП является гранулематозная гиперплазия, включающая рыхлый коллаген и веретенообразные клетки в просвете альвеол и дистальных дыхательных путей. В ткани, окружающей альвеолы, может наблюдаться хроническая воспалительная клеточная инфильтрация, в том числе лимфоцитарная и плазмоцитарная инфильтрация. Также отмечается гиперплазия альвеолярного эпителия 2-го типа, а в некоторых случаях – гиперплазия фиброзной ткани различной степени. При этом значительный фиброз и тем более соевое легкое встречаются редко [6]. С учетом инвазивности и сложности проведения хирургическая биопсия в настоящее время проводится только в тех случаях, когда определяются атипичные КТ-признаки поражения легких [14, 15].

У большинства больных диагноз КОП подтверждается на основе типичной КТ-картины (двухсторонние участки консолидации в сочетании с участками «матового стекла», расширения бронхов, воздушная бронхограмма, симптом «обратного ободка») и данных цитологии жидкости БАЛ при отсутствии альтернативного диагноза. Вторичным подтверждением диагноза КОП служит выраженный положительный ответ на терапию глюкокортикостероидами (ГКС).

Заболевание чувствительно к терапии ГКС. В большинстве случаев клинико-рентгенологическое улучшение у больных КОП отмечается в течение нескольких дней после назначения ГКС. Механизм полного и быстрого исчезновения соединительной ткани из просвета альвеол и бронхиол не совсем понятен. Определенная роль отводится процессу апоптоза [16, 17]. Длительность терапии ГКС при ОП обычно составляет от 6 до 12 мес [18]. Универсальных ре-

Таблица 1. Клинические характеристики КОП

«Портрет» пациента с КОП	Наша пациентка
Средний возраст 55 лет	59 лет
Острое/подострое начало. Одышка, кашель, лихорадка несколько недель	Острое начало. Одышка, кашель, мокрота, лихорадка. Длительность 6 нед
Диагноз респираторной инфекции	Внебольничная пневмония двусторонняя
Повторные курсы антибактериальной терапии	Нистатин, азитромицин, метронидазол, амикацин, пefлоксацин
Альтернативный диагноз при неэффективности терапии	ИЛФ
Подтверждение диагноза с помощью КТ, ФВД, бронхоскопии (исследование жидкости БАЛ), биопсии	Нет данных за альтернативный диагноз (ИЛФ, СЗСТ, лекарственные поражения). КТ, ФВД – типичные признаки. Бронхоскопия, биопсия не выполнялись
Нет связи с курением	Пациентка не курит
Хороший ответ на терапию кортикостероидами	К концу 2-й недели терапии полностью регрессировала одышка, значительно уменьшились кашель и экспекторация мокроты. Через 6 мес регрессировали КТ-проявления
Рецидив после отмены терапии кортикостероидами	Спустя 7 мес пациентка находится на поддерживающей терапии (преднизолон 5 мг/сут). Рецидива не было

Таблица 2. Дифференциальные признаки КОП и ИЛФ

Признак	КОП	ИЛФ
Возраст	50–60 лет	60–70 лет
Начало	Острое/подострое	Постепенное
Длительность симптомов	Несколько недель	Несколько месяцев
Клиническая картина	Одышка, кашель, лихорадка	Прогрессирующая одышка, кашель, «бараньи палочки»
Аускультативная картина	Инспираторная крепитация в базальных отделах	Инспираторная крепитация в базальных отделах
ФВД	Рестрикция, снижение DLco	Рестрикция, снижение DLco
Гистологическая картина	ОП	Обычная интерстициальная пневмония
Рентгенологические признаки	Двустороннее «матовое стекло», участки консолидации (субплевральные, перибронхиальные), иррегулярные линии, расширения бронхов, воздушная бронхограмма	Преобладание в субплевральных/базальных отделах, ретикулярные изменения, сотовое легкое, тракционные бронхоэктазы, отсутствие других признаков патологии

комендаций по дозам и срокам назначения ГКС при КОП нет. Наиболее распространенной является схема дозирования, предложенная французскими экспертами (рис. 4) [11].

Течение КОП в большинстве случаев достаточно благоприятное, возможно достижение полной нормализации клинических, функциональных и рентгенологических показателей. У ряда больных после разрешения КОП сохраняются признаки ограниченного фиброза легких (как и при разрешении инфекционной пневмонии). У значительного числа больных при снижении дозы или отмене терапии ГКС возможно развитие рецидивов.

КОП относится к числу заболеваний, мало знакомых широкому кругу специалистов, и поэтому может представлять большие трудности для врачей различных специальностей. Нередко пациент с нераспознанной КОП подвергается длительным повторным курсам антибактериальной терапии по поводу предполагаемой внебольничной инфекции нижних дыхательных путей (табл. 1).

Диагноз КОП требует мультидисциплинарного подхода с участием пульмонолога, рентгенолога и в некоторых случаях – морфолога. У большинства больных диагноз КОП подтверждается на основе клинической картины, типичной КТ-картины и данных цитологии жидкости БАЛ, при отсутствии альтернативного диагноза по данным чрезбронхиальной биопсии. Вторичным подтверждением диагноза ОП служит выраженный положительный ответ на терапию ГКС. Диагноз КОП требует исключения известных причин ОП, таких как лекарственное или ингаляционное воздействие, коллагенозы и т.д.

В нашем случае ошибки в диагнозе во многом определялись незнанием клинических и рентгенологических критериев КОП и идиопатического легочного фиброза (ИЛФ). Более того, выявлялись признаки, противоречащие ИЛФ, – такие как выраженные изменения в верхних отделах, перибронхиальные изменения, выраженные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», участки консолидации (табл. 2).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188 (6): 733–48. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483st
- Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. *Clin Chest Med* 2004; 25: 727–38. DOI: 10.1016/j.ccm.2004.06.003
- Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 967–72.
- Oymak FS, Demirbas HM, Mavili E et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical and roentgenological features in 26 cases. *Respiration* 2005; 72: 254–62. DOI: 10.1159/000085366
- Gudmundsson G, Sveinsson O, Isaksson HJ et al. Epidemiology of organising pneumonia in Iceland. *Thorax* 2006; 61: 805–8. DOI: 10.1136/thx.2006.059469
- Zhang Y, Li N, Li Q et al. Analysis of the clinical characteristics of 176 patients with pathologically confirmed cryptogenic organizing pneumonia. *Ann Transl Med* 2020; 8 (12): 763. DOI: 10.21037/atm-20-4490
- Zhou X, Chen Y, Zhao L. Organizing pneumonia: a rare pulmonary manifestation of well-controlled ulcerative colitis. *J Thorac Dis* 2018; 10: E634–8. DOI: 10.21037/jtd.2018.07.102
- Cordier JF, Loire R, Brune J. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: definition of characteristic clinical profiles in a series of 16 patients. *Chest* 1989; 96: 999–1004.
- Lohr RH, Boland BJ, Douglas WW et al. Organizing pneumonia: features and prognosis of cryptogenic, secondary, and focal variants. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1323–9.
- Schlesinger C, Koss MN. The organizing pneumonias: an update and review. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11 (5): 422–30. DOI: 10.1097/01.mcp.0000175521.41729.07
- Lazor R, Vandevenne A, Pelletier A et al. Cryptogenic organizing pneumonia: characteristics of relapses in a series of 48 patients. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"П). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 571–7.
- Chang J, Han J, Kim DW et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: clinicopathologic review of a series of 45 Korean patients including rapidly progressive form. *J Korean Med Sci* 2002; 17: 179–86.
- King TE, Mortenson RL. Cryptogenic organizing pneumonitis: the North American experience. *Chest* 1992; 102: 85–13S.
- Crestani B, Taillé C, Borie R et al. Organizing pneumonia. *Presse Med* 2010; 39 (1): 126–33. DOI: 10.1016/j.jpm.2009.10.007
- Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 28 (2): 422–46. DOI: 10.1183/09031936.06.00013505
- Lappi-Blanco E, Soini Y, Pääkkö P. Apoptotic activity is increased in the newly formed fibromyxoid connective tissue in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Lung* 1999; 177 (6): 367–76. DOI: 10.1007/pl00007654
- Lappi-Blanco E, Kaarteeno-Wiik R, Soini Y et al. *Hum Pathol* 1999; 30 (10): 1192–6. DOI: 10.1016/s0046-8177(99)90036-9
- Cordier JF. Organising pneumonia. *Thorax* 2000; 55 (4): 318–28. DOI: 10.1136/thorax.55.4.318

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

Тюрин Игорь Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики ФГБОУ ДПО РМАНПО, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», гл. специалист по лучевой диагностике Минздрава России, президент Общества торакальных радиологов

Швайко Светлана Николаевна – зав. отделением пульмонологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина»

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

Igor E. Tiurin – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Svetlana N. Shvaiko – Head Department of Pulmonology, Botkin City Clinical Hospital

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.11.2020

Бронхиальная астма: взгляд на проблему глазами врача и пациента

Для цитирования: Бронхиальная астма: взгляд на проблему глазами врача и пациента. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 66–71. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200521

Conference Proceedings

Bronchial asthma: a look at the problem from the point of view of a doctor and a patient

For citation: Bronchial asthma: a look at the problem from the point of view of a doctor and a patient. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 66–71. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200521

Влияние пандемии COVID-19, охватившей планету с декабря 2019 г., ощущается повсеместно. Вносит она коррективы и в формат научных мероприятий, большинство из которых в настоящее время проходит онлайн. Именно в таком режиме 27–30 октября прошел XXX Национальный конгресс по болезням органов дыхания. В рамках форума состоялся симпозиум «Танго втроем под музыку БА: врач, пациент и общая цель», на котором помимо докладов, прочитанных ведущими пульмонологами России, участники мероприятия услышали голоса реальных пациентов, страдающих этим заболеванием; их чаяния и надежды, страхи и ожидания прозвучали в прямом эфире.

В начале своего выступления профессор кафедры пульмонологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» З.Р. Айсанов обратил внимание коллег на тот факт, что взгляды больного и врача на бронхиальную астму (БА) могут существенно отличаться. Например, если по объективной оценке среди 1 тыс. больных БА неконтролируемая астма отмечалась у 42%, то по мнению больных – только у 9% [1].

Взгляд врача на БА основывается на всестороннем знании проблемы, включая следующую важную информацию:

- в мире около 339 млн человек страдают БА [2, 3];
- ежегодно в мире регистрируется 176 млн обострений БА [2], значительная часть которых заканчивается госпитализацией и даже смертью [4];
- примерно у 24% больных с хорошим контролем БА сохраняется риск тяжелых обострений [5];
- риск тяжелых обострений БА наблюдается при любой степени тяжести заболевания (даже при легкой БА, на 1–2-й ступени терапии по Глобальной инициативе по БА – GINA каждый 4-й пациент переносит тяжелые обострения в течение 1 года) [5];
- даже хорошая приверженность традиционной регулярной поддерживающей терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) не защищает от обострений БА [6].

В крупном международном исследовании INSPIRE (11 стран; n=3415) изучали мнение пациентов с БА [7]. Пациентам назначалась регулярная базисная терапия БА – ИГКС или ИГКС + длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА). Показано, что 4 из 10 пациентов не привержены регулярной базисной терапии БА, 39% пациентов считают, что, когда они чувствуют себя хорошо, нет необходимости принимать препараты каждый день, 90% хотят получать терапию, обеспечивающую немедленное облегчение симптомов, т.е. предпочитают короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА).

В то же время известно, что чрезмерное использование короткодействующих бронходилататоров (≥ 3 ингаляторов в год) сопровождается ростом риска обострений БА (увеличе-

нием числа госпитализаций и назначений системных глюкокортикостероидов – ГКС) [8]. Более того, чрезмерная зависимость от КДБА [9] и недостаточное использование ИГКС [10] ассоциируются с ростом смертности пациентов с БА.

С учетом всего сказанного в 2019 г. произошли самые значительные изменения в GINA за последние 30 лет [11, 12], которые заключаются в следующем:

- КДБА более не рекомендуются в монотерапии при легкой БА и как 1-я линия терапии.
- Всем взрослым и подросткам с БА с 12 лет рекомендуется ИГКС-содержащая терапия по потребности (при легкой БА) или регулярно для снижения риска обострений БА.
- Низкие дозы фиксированной комбинации (ФК) ИГКС/формотерол (ФОРМ) рекомендуются в качестве предпочтительного средства для купирования симптомов БА (противовоспалительного бронхолитика) на всех ступенях терапии для снижения риска обострений.

В последней редакции GINA (2020 г.) сохранены важные изменения 2019 г.:

- GINA рекомендует низкие дозы ИГКС/ФОРМ (в Российской Федерации с 11.04.2019 будесонид/формотерол – БУД/ФОРМ 160/4,5 мкг/доза [13]) в качестве предпочтительной терапии для купирования симптомов при БА любой степени тяжести.
 - На 1–2-й ступени ИГКС/ФОРМ (в РФ с 11.04.2019 БУД/ФОРМ 160/4,5 мкг/доза [13]) по потребности выступает в качестве предпочтительной базисной терапии и предпочтительной терапии для купирования симптомов.
 - На 3–5-й ступени низкие дозы ИГКС/ФОРМ (в том числе БУД/ФОРМ) в качестве базисной терапии и для купирования симптомов – предпочтительная стратегия лечения.
- Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества 2019 г. по лечению БА содержат аналогичные положения: БУД/ФОРМ 160/4,5 мкг/доза [13] с 11.04.2019 применяется на всех ступенях терапии БА в качестве предпочтительного препарата для купирования симптомов [14]. На 1–2-й ступени предпочтительная терапия для купирования симптомов – низкие дозы ИГКС/быстродействующий β_2 -агонист (БДБА), на 3–5-й ступени – низкие дозы ИГКС/ФОРМ.

Проведен ряд рандомизированных клинических исследований (РКИ), показавших, что БУД/ФОРМ 160/4,5 мкг/доза в режиме «противовоспалительный бронхолитик по потребности» с поддерживающей терапией или без нее снижал риск обострений при БА всех степеней тяжести: на 39% vs ФК салметерол/флутиказона пропионат (САЛ/ФП)+КДБА [15], на 21% vs высокие дозы САЛ/ФП+КДБА [16] и, что самое важное, на 64% vs КДБА по потребности [17].

Кроме того, в исследовании SYGMA 2 терапия БУД/ФОРМ по потребности обеспечивала снижение стероидной нагрузки на 75% в течение 1 года по сравнению с регулярной

терапией ИГКС (будесонид 200 мкг 2 раза в сутки), при сопоставимых показателях эффективности в отношении ежедневной частоты тяжелых обострений [18].

В исследовании Novel START показано, что БУД/ФОРМ (160/4,5 мкг/доза) в режиме «противовоспалительный бронхолитик по потребности» снижал среднегодовую частоту обострений БА (первичный исход) на 51% в сравнении с сальбутамолом по потребности (отношение рисков – ОР 0,49, 95% доверительный интервал – ДИ 0,33–0,72, $p < 0,001$), а также снижал на 60% число тяжелых обострений БА (вторичный исход) в сравнении с сальбутамолом по потребности (ОР 0,40, 95% ДИ 0,18–0,86) и на 56% в сравнении с базисной терапией будесонид + сальбутамол по потребности (ОР 0,44, 95% ДИ 0,20–0,96) [19].

Все перечисленные исследования проведены с оригинальным препаратом Симбикорт® Турбухалер (БУД/ФОРМ), который является стандартом лечения. Появился новый препарат ДуоРесп Спиромакс (БУД/ФОРМ), который в исследовании non-inferiority (ASSET) показал не меньшую эффективность в сравнении с Симбикорт® Турбухалер в отношении улучшения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (95% ДИ различий в терапии -0,04, 0,06 л, минимальное значение различий $\geq -0,1$ л), улучшения утренней пиковой скорости выдоха – ПСВ (95% ДИ различий -9,02, 3,11 л/мин, минимальное значение различий ≥ -15 л/мин) и вечерней ПСВ (95% ДИ различий -8,82, 2,67 л/мин, минимальное значение различий ≥ -15 л/мин) у больных БА [20]. Кроме того, показано, что ДуоРесп Спиромакс и Симбикорт® Турбухалер оказывают сходное влияние на интервал QTc (наиболее распространенный побочный эффект БУД/ФОРМ со стороны сердечной функции) [21].

По отношению к лечебному процессу пациенты делятся на несколько категорий, соотношение которых отличается в США и РФ: вовлеченный пациент – 62 и 9%, соглашающийся пациент – 18 и 19%, игнорирующий пациент – 12 и 31% и критически настроенный пациент – 8 и 41% соответственно [22]. Как мы видим, в России наиболее распространенной является категория критически настроенных пациентов, что может приводить к снижению приверженности лечению, ухудшению прогноза заболевания и требует дополнительной разъяснительной работы с ними.

Далее докладчик привел наиболее типичные примеры таких некомплаентных пациентов.

Пациент 1 – отрицание воспаления и предпочтение симптоматической терапии перед контролирующей. Основной причиной отказа от регулярной терапии являются убеждения пациентов по поводу ИГКС (недостаточно информации – 49%, продолжительность эффекта – 48%, зависимость – 40%, вред – 26%, регулярность снижает эффективность – 19% и т.д.) [23]. Однако, как уже говорилось, чрезмерная зависимость от КДБА и недостаточное использование ИГКС связаны с ростом смертности [9, 10]. В то же время использование ИГКС в значительной мере уменьшает воспаление дыхательных путей у больных БА [24].

Пациент 2 – опасение побочных эффектов из-за слишком частого использования гормонов и что единый ингалятор во время приступа не будет работать так быстро, как привычный сальбутамол. ИГКС обладают рядом характеристик (размер частиц менее 5 мкм, низкая системная и оральная биодоступность, активация в органе-мишени, т.е. в легких, высокая связь с белками, высокий клиренс), которые снижают вероятность развития локальных и системных нежелательных явлений (НЯ) и определяют благоприятный профиль безопасности ИГКС [25]. Показано, что увеличение дозы ГКС в первые дни появления симптомов обострения БА может прервать развитие обострения (окно возможностей) [26]. Терапия единым ингалятором может быть эффективна, поскольку предполагает немедленное назначение ИГКС при ухудшении симптомов, что позволяет вовремя включить противовоспалительные механизмы и предотвратить обострение.

Существуют опасения, что если пациенту предоставить свободу самому решать, когда использовать ингалятор по требованию, то может возникнуть передозировка ГКС. Однако это не так. Наблюдательное исследование в условиях реальной клинической практики (РКП) показало, что частота использования БУД/ФОРМ по требованию в дополнение к поддерживающей терапии низкая: средняя доля дней, когда у пациентов нет необходимости в терапии по требованию, составила 61–66%, а средняя доля дней с частым использованием терапии по требованию (>4 ингаляций) – 1–3% [27]. Другими словами, терапия БУД/ФОРМ по требованию не повышает, а наоборот, снижает стероидную нагрузку у пациентов с БА.

Опасения по поводу недостаточной эффективности БУД/ФОРМ в качестве препарата неотложной помощи также беспочвенны. Показано, что формотерол способен через 5 мин обеспечить бронходилатирующее действие, сходный с эффектом сальбутамола [28], а однократное применение будесонида в высокой дозе приводило к уменьшению выраженности эозинофильного воспаления на 33% и снижению гиперреактивности бронхов в 2,2 раза в течение 6 ч [29].

Таким образом, врач и пациент имеют разные взгляды на лечение БА: врач выбирает поддерживающую терапию для лечения воспаления, а пациенту нужен ингалятор для купирования приступов. Выбирая препарат, который одновременно служит и для купирования приступа БА, и для регулярной терапии, мы, таким образом, достигаем согласия врача и пациента.

Общая цель врача и пациента в терапии БА

Член-корреспондент РАН, профессор С.Н. Авдеев продолжил тему, поднятую в предыдущем докладе: расхождение во взгляде на БА с точки зрения пациента, для которого астма – это страдание и дискомфорт, и с точки зрения врача, для которого астма – прежде всего воспаление, и что нужно сделать, чтобы добиться согласия.

Заболеваемость БА в мире постоянно растет, так, с 2006 по 2016 г. число больных БА выросло на 17,5% [30], причем у 23–56% пациентов наблюдается неконтролируемое течение заболевания [31, 32]. БА – заболевание, в основе которого лежит хроническое воспаление дыхательных путей и для которого характерно рецидивирующее течение с обострениями в осенний (дети возвращаются в школу), зимний (сезон острых респираторных вирусных инфекций) и весенний (сезон цветения) периоды [33]. БА ассоциируется с уменьшением ожидаемой выживаемости больных в среднем на 3 года [34].

В 2019 г. в GINA произошли кардинальные изменения в вопросах лечения астмы [35], которые нашли отражение в национальных рекомендациях по БА [36]. С сегодняшних позиций основной целью лечения БА является уменьшение бремени БА для пациента, долгосрочными целями – снижение риска обострений БА и достижение контроля над симптомами. Самым важным в новом подходе к лечению БА является положение о том, что, поскольку в основе патогенеза БА лежит воспаление, все больные без исключения нуждаются в поддерживающей противовоспалительной терапии.

В то же время в РКП наблюдаются избыточное назначение КДБА и недостаточное назначение поддерживающей терапии. Проведенный Королевским колледжем врачей анализ зарегистрированных смертей в Великобритании, наступивших по причине БА, показал, что 39% пациентов, использовавших препараты для купирования симптомов, на момент смерти получали более 12 ингаляторов КДБА в течение 1 года, в то время как 38% пациентов, использовавших поддерживающую ингаляционную терапию, получили менее 4 ингаляторов в течение 1 года до смерти [37].

Показано, что чрезмерная зависимость от КДБА в ущерб использованию поддерживающей терапии ИГКС связана с повышенным риском смерти по причине БА в результате недостаточного лечения воспаления [9, 10].

С учетом всех этих данных и в соответствии с обновленными рекомендациями GINA (2019 г.) пациентам с БА уже на 1-й ступени показано назначение противовоспалительной терапии ИГКС (монотерапия КДБА не рекомендуется), что позволяет снизить риск развития обострений БА [3]. На 2-й ступени БА также рекомендуется предпочтительная базисная терапия: ИГКС/ФОРМ по потребности.

Эффективность данного подхода к лечению пациентов с 1 и 2-й ступенью БА подтверждена в исследовании SYGMA 1, где у пациентов, принимавших БУД/ФОРМ «по требованию», частота развития тяжелых обострений БА ниже на 64% в сравнении с пациентами, получавшими только тербуталин «по требованию» [17]. Более того, на терапии БУД/ФОРМ «по требованию» отмечали снижение стероидной нагрузки более чем на 75% в течение одногодичного периода исследования (SYGMA 2) по сравнению с применением будесонида 2 раза в сутки при сопоставимом риске развития тяжелых обострений БА [18].

Недавний метаанализ показал, что БУД/ФОРМ обладает одинаковым профилем (показателями) эффективности в отношении снижения частоты обострений БА и контроля БА у пациентов с 1-й ступенью (интермиттирующая БА) и пациентов со 2-й ступенью (легкая персистирующая БА) в сравнении с сальбутамолом [38].

В РФ помимо ФК БУД/ФОРМ (Симбикорт® Турбухалер) в режиме «по потребности» для купирования приступов и симптомов БА зарегистрирована и используется также ФК сальбутамол/беклометазон (у пациентов с 18-летнего возраста).

Подводя итоги, можно выделить основные положения, отражающие изменения в подходах к лечению БА, произошедшие в 2019 г.:

- В настоящее время всем взрослым и подросткам с БА рекомендуется применять противовоспалительную терапию (низкие дозы ИГКС) симптоматически или регулярно для снижения риска тяжелых обострений БА.
- Монотерапия КДБА более не рекомендуется.
- Чрезмерное использование КДБА является небезопасным – выдача ≥ 3 ингаляторов КДБА в год увеличивает риск обострений БА [39], применение ≥ 12 ингаляторов КДБА в год связано с повышенным риском смерти по причине БА [40].

Систематический обзор РКИ с метаанализом (64 исследования, 59 622 пациента), в котором проведен сравнительный анализ различных стратегий терапии БА, показал, что в отношении снижения риска обострений БА наиболее эффективной стратегией является MART, которая подразумевает комбинацию ИГКС и ДДБА [41]. Режим MART сочетает в себе как общий (популяционный) подход к лечению БА на 3–5-й ступени терапии (GINA 2017 г.), который является наиболее эффективным, безопасным, доступным и подтвержденным в многочисленных РКИ и при применении в РКИ, так и индивидуальный подход, который учитывает персональные особенности пациента.

В РФ в 2016 г. приняты Согласованные рекомендации по применению режима единого ингалятора ФК БУД/ФОРМ (MART) в терапии пациентов с БА, в которых с учетом рекомендаций GINA и данных доказательной базы MART (6 крупных международных РКИ, 14 835 пациентов), 4 исследований РКИ (22 632 пациента), систематических обзоров Кокрановской библиотеки за 2009–2013 гг. приведены показания и достоинства терапии ФК БУД/ФОРМ в режиме MART для пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА [42].

Использование ФК БУД/ФОРМ в режиме MART у больных БА существенно снижало риск развития обострений в сравнении с более высокими дозами ИГКС [15, 16, 43]. У пациентов с 3–5-й ступенью БА лечение в режиме единого ингалятора (MART) позволяло улучшать контроль симптомов, снижать число обострений и уменьшать ГКС-нагрузку.

Анализ безопасности терапии в режиме MART при применении ≥ 6 мес у взрослых и подростков с БА в 6 двойных

слепых РКИ (14 346 пациентов) показал отсутствие достоверных различий между БУД/ФОРМ MART и режимом фиксированных доз (будесонид, ФК БУД/ФОРМ, САЛ/флутиказон + САВА) по частоте класс-специфичных НЯ для β_2 -агонистов или ИГКС [44].

В заключительной части своего выступления докладчик остановился на вопросах лечения самых тяжелых пациентов – пациентов с 5-й ступенью БА. В рекомендациях GINA (2020 г.) говорится, что в этой категории пациентов [3]:

- при отсутствии контроля симптомов БА и/или обострений, несмотря на проводимую терапию согласно 4-й ступени по GINA, до назначения дополнительной терапии следует перевести на высокие дозы ИГКС/ДДБА в качестве базисной терапии и терапии для купирования симптомов;
- пациента следует направить к специалисту (пульмонологу/аллергологу) для определения фенотипа БА;
- рассмотреть дополнительные методы лечения (генно-инженерные биологические препараты – ГИБП, тиотропия бромид);
- оральные ГКС (ОГКС) могут использоваться только в качестве «другой базисной терапии», рекомендуются только низкие дозы ОГКС с учетом риска развития побочных эффектов перед началом терапии.

ОГКС следует рассматривать как вынужденную терапию, когда все остальные возможности уже исчерпаны. Пациенты с БА, принимающие системные ГКС, относятся к группе высокого риска в отношении неблагоприятного прогноза [45].

В 2020 г. вышли рекомендации Европейского респираторного общества/Американского торакального общества по лечению тяжелой астмы [46]. В практическом плане важно различать тяжелую и трудную для лечения БА. Диагноз «трудная для лечения БА» может быть поставлен пациенту с высоким объемом терапии и неконтролируемой БА 4–5-й ступени, если после исключения ряда факторов (неправильная техника ингаляции, низкая приверженность лечению, ошибочный диагноз, наличие сопутствующих заболеваний, продолжающийся контакт с триггером) удается добиться контроля над БА [47]. Если контроля добиться не удастся, то это тяжелая (рефрактерная) БА. Для тяжелой БА показаны в том числе и ГИБП. В России доступны 5 ГИБП, мишенями для которых являются иммуноглобулин Е, интерлейкин (ИЛ)-5 и его рецептор, ИЛ-4 и ИЛ-13. Включение этих препаратов в схему терапии БА позволяет добиться успеха в лечении наиболее тяжелых пациентов. Показания к назначению ГИБП прописаны в рекомендациях GINA (2019 г.) [48]. Таким образом, лечение БА сегодня становится персонализированным, особенно в случае тяжелой БА.

Взгляд на БА с позиции врача: как достичь общей цели?

Доклад профессора В.В. Архипова посвящен проблеме БА с точки зрения врача. В начале своего выступления докладчик обозначил основные задачи, которые стоят перед врачом:

- завоевать доверие больного;
- выбрать надежный препарат;
- дать точный план действий;
- обучить технике ингаляции;
- сделать все это быстро, так как врачу всегда не хватает времени.

Доверие больного является обязательным условием успешного лечения БА. Для того чтобы завоевать доверие пациента, необходимо назначить ему такой препарат, который будет облегчать симптомы БА с первого дня приема. Этому требованию не удовлетворяет монотерапия ИГКС, не потому, что она неэффективна, а потому, что эффект ИГКС (увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду) развивается спустя недели, месяцы лечения [49]. Решить эту задачу позволяет использование комбинирован-

ных препаратов, в состав которых, помимо ИГКС (будесонид), входит еще и длительно действующий бронхолитик (формотерол), который начинает работать в первые минуты после приема [50].

Согласно новым национальным рекомендациям по лечению БА, сегодня уже при самых легких симптомах БА показана терапия комбинацией ИГКС/БДБА по потребности или КДБА по потребности [51].

Второе обязательное условие эффективной терапии БА – лечение должно обеспечиваться надежным препаратом. Ингаляторы-генерики могут существенно отличаться от оригиналов. Принятые в большинстве стран исследования биоэквивалентности не могут обнаружить различия, связанные со способностью больных правильно сделать ингаляцию, не учитывают предпочтения больных и эффект переключения на незнакомый ингалятор [52]. В то же время несоблюдение режима лечения и неправильное использование ингаляторов являются основными причинами плохо контролируемой БА, и переключение пациента на другой ингалятор может усугубить эти проблемы [53]. Так, показано, что переключение больных БА с Симбикорт® Турбухалер на Изихалер и Новолайзер приводило к увеличению числа обострений БА на 25% [54].

В то же время существуют генерики, которые подтвердили не только биоэквивалентность, но и терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату. Например, препарат ДуоРесп Спиромакс, который доказал сопоставимую эффективность в сравнении с Симбикорт® Турбухалер у разных категорий больных БА (дети, подростки, взрослые), взрослых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и у здоровых добровольцев [55].

В обсервационном исследовании сравнивали мастерство овладения техникой ингаляции с помощью ДуоРесп

Спиромакс и Симбикорт® Турбухалер у взрослых больных БА, ранее не применявших эти ингаляторы [56]. Доля больных, овладевших техникой ингаляции (отсутствие ошибок) с помощью ДуоРесп Спиромакс, достоверно выше в сравнении с Симбикорт® Турбухалер на всех этапах тренинга – на 1-м (интуитивное использование): 33% vs 11% ($p < 0,001$), на 2-м (после прочтения инструкции): 80% vs 64% ($p < 0,001$) и на 3-м (после просмотра обучающего видео): 94% vs 87% ($p < 0,001$) соответственно. Однако через 12 нед регулярного применения число пациентов, корректно использовавших ДуоРесп Спиромакс и Симбикорт® Турбухалер, уменьшилось и практически сравнялось: 59% vs 53% ($p = 0,316$) соответственно, – что говорит о необходимости регулярной оценки и коррекции врачом техники ингаляции у пациентов с БА.

В исследовании ASSET показано, что ДуоРесп Спиромакс по клинической эффективности не хуже (non-inferiority), чем оригинальный препарат Симбикорт® Турбухалер [57]. Более того, в исследовании РКП (996 пациентов с БА и 480 больных хронической обструктивной болезнью легких) у пациентов с БА, переведенных на ДуоРесп Спиромакс, отмечали меньшее количество обострений и меньшую потребность в КДБА по сравнению с пациентами, продолжившими лечение Симбикорт® Турбухалер [58].

Таким образом, ДуоРесп Спиромакс прошел полный цикл клинических исследований и зарегистрирован как оригинальный препарат. Благодаря этому мы располагаем полным объемом информации по показателю эффективности и безопасности ДуоРесп Спиромакс. В клинических исследованиях препарат в целом демонстрирует эквивалентность Симбикорт® Турбухалер, а по ряду особенностей превосходит Симбикорт® Турбухалер.

Эффективное лечение БА, помимо доверия больного и надежного препарата, также требует точного плана действий.

ДуоРесп Спиромакс

будесонид + формотерол

- ✓ ДуоРесп Спиромакс одобрен для применения в режиме MART¹
- ✓ На 24% ниже риск обострений и на 44% выше вероятность стабильности необходимого объема лечения астмы в сравнении с оригинальным препаратом^{1, 2, 3}
- ✓ Подготовка дозы одним щелчком – просто откройте крышку!¹
- ✓ Точное дозирование от первой дозы и до последней!⁴



Формы выпуска:

160/4,5 мкг/доза – 120 доз № 1 и № 3;
320/9 мкг/доза – 60 доз № 1



teva

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Торговое наименование: ДуоРесп Спиромакс. **Международное непатентованное наименование:** будесонид + формотерол. **Лекарственная форма:** порошок для ингаляций дозированных. **Состав:** 1 доставленная доза содержит действующие вещества: будесонид (микронозированный) 160/320 мкг, формотерола фумарата дигидрат (микронозированный) 4,5/9 мкг; вспомогательное вещество лактозы моногидрат 5 мг/10 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** бронходилатирующее средство комбинированное (бета2-адреномиметик селективный + глюкокортикостероид местный). **Код АТХ:** R03AK07. **Показания для применения:** доза 160/4,5 мкг: бронхиальная астма (БА) для достижения общего контроля заболевания, включая профилактику и облегчение симптомов и снижение риска обострений, ДуоРесп Спиромакс подходит для терапии БА любой степени тяжести при целесообразности применения ингаляционных глюкокортикостероидов; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (симптоматическая терапия у пациентов с тяжелой ХОБЛ с постбронходилатационным ОФВ₁ <70% от должного и с обострениями в анамнезе; несмотря на регулярную терапию бронходилататорами длительного действия); доза 320/9 мкг БА (недостаточно контролируемая приемом ингаляционных ГКС и бета-адреностимуляторов короткого действия в качестве терапии по требованию или адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и бета-адреностимуляторами длительного действия); ХОБЛ (симптоматическая терапия у пациентов с тяжелой ХОБЛ с постбронходилатационным ОФВ₁ <70% от должного и с обострениями в анамнезе; несмотря на регулярную терапию бронходилататорами длительного действия). **Противопоказания для применения:** повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе; детский возраст до 18 лет; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью (полную информацию см. в инструкции по применению):** при БА ДуоРесп Спиромакс 160/4,5 мкг/доза можно применять в соответствии с различными подходами терапии: для купирования приступов (для пациентов с легкой астмой) 1 ингаляция по требованию, но не более 8 ингаляций в сутки; в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов: 1 ингаляция по требованию при развитии симптомов, но не более 6 ингаляций для купирования одного приступа, пациенты также принимают поддерживающую дозу – 2 ингаляции в сутки по 1 ингаляции утром и вечером или 2 ингаляции только утром и только вечером. Для некоторых пациентов может быть назначена поддерживающая доза 2 ингаляции 2 раза в сутки; поддерживающая терапия (фиксированная доза) – 1–2 ингаляции в сутки, при необходимости количество ингаляций может быть увеличено до 4 ингаляций в сутки. ДуоРесп Спиромакс в дозе 320/9 мкг предназначен только для поддерживающей терапии: 1 ингаляция 2 раза в день, при необходимости возможно увеличение дозы до 2 раз в день. При ХОБЛ: ДуоРесп Спиромакс 160/4,5 мкг/доза: 2 ингаляции препарата два раза в день; ДуоРесп Спиромакс 320/9 мкг/доза: 1 ингаляция препарата два раза в день. **Побочное действие (полную информацию см. в инструкции по применению):** часто – головная боль, тремор, ощущение сердцебиения, кандидозы слизистой оболочки полости рта и глотки, раздражение глотки, кашель, хрипота, пневмония (у пациентов с ХОБЛ); нечасто – агрессия, психомоторное возбуждение, беспокойство, нарушения сна, головокружение, нарушение зрения, тахикардия, тошнота, кровоподтеки, мышечные судороги; редко – реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типа (экзантема, крапивница, зуд, дерматит ангиоэдема и анафилактическая реакция), гипокальциемия, аритмия (например, фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия, экстрасистолия). **Срок годности:** 3 года. Срок годности препарата после вскрытия обертки из фольги – 6 месяцев. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Рег. номер:** ЛП-003678. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.** DUOR-RU-00033

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата ДуоРесп Спиромакс, gfs.rosminzdrav.ru. ² Voorham J, et al. Real-World effectiveness evaluation of budesonide/formoterol Spiromax for the management of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the UK. *BMJ Open* 2018; 8:e022051. ³ Roche N, et al. Poster presented at the ERS, Milan, Italy, 9-13 September 2017. ⁴ Postier PA937. ⁴ Chrystyn H, et al. *Int J Pharm* 2015; 1: 491-268-76; Canonica et al. *J Aerosol Med Pulm Drug Del* 2015; 28: 309-319.

Предназначено для сотрудников здравоохранения. Не для демонстрации пациентам.

Общество с ограниченной ответственностью «Тева», Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7 495 664-22-34, факс: +7 495 664-22-35, e-mail: info@teva.ru, www.teva.ru. DUOR-RU-00309

Реклама

Сегодня уже известно, что удвоение дозы ИГКС не предотвращает развитие обострения БА [59], только увеличение дозы ИГКС в 4 раза способно предотвратить обострение [60]. Однако что делать, если больной уже находится на высоких дозах ИГКС? Не вызовет ли увеличение дозы увеличения риска развития НЯ? На сколько дней следует увеличить дозу ИГКС? Все это открытые вопросы. В настоящее время мы можем дать пациенту только один совет – использовать единый ингалятор в режиме MART для базисной терапии и по потребности.

Использование режима MART (БУД/ФОРМ) для базисной терапии и устранения симптомов у больных БА имеет следующие достоинства:

- Один ингалятор вместо двух – меньше риск ошибок.
- Исключается монотерапия КДБА для купирования симптомов.
- Суточная доза ИГКС определяется симптомами.

Это, в свою очередь, позволяет увеличить приверженность лечению и снизить ГКС-нагрузку [61].

Еще одним преимуществом режима MART является возможность использования одного и того же ингалятора и для базисной терапии, и для купирования симптомов БА, что позволяло улучшать контроль над БА на 15% и снижать число тяжелых обострений на 21% в сравнении с использованием разных устройств [62].

Обучение технике ингаляций позволяет улучшить контроль БА с 14 (до обучения) до 71% [63]. Однако в РФ, в отличие от западных стран, нет специально обученных инструкторов, которые занимаются обучением больных БА технике ингаляций. Поэтому в наших условиях важно назначать те устройства, которые понятны даже при интуитивном использовании, такие, например, как ДуоРесп Спиромакс, правильным использованием которого интуитивно владевают 38% больных БА vs 9% пациентов, использующих традиционный ингалятор [58], а после чтения инструкции и демонстрации врачом – 80% vs 52% и 94% vs 99% соответственно [56]. Также важно, что в отличие от многих порошковых ингаляторов положение ДуоРесп Спиромакс во время подготовки к ингаляции и во время вдоха не влияет на доставку препарата [64].

Подводя итог сказанному, можно заключить, что для того, чтобы терапия БА стала максимально эффективной, врач должен:

- Отдавать предпочтение комбинированным препаратам с быстрым развитием эффекта первого шага терапии.
- Назначать препараты, прошедшие полный цикл клинических исследований.
- Обучать больных правильной технике ингаляции.
- Широко использовать преимущества режима MART:
 - эффективность лечения выше;
 - проще обучить больного, выше приверженность лечению;
 - при ухудшении состояния есть возможность быстрого увеличения дозы ГКС.

<http://grrs.rosminzdrav.ru>

Симпозиум при поддержке компании «Тева». Symposium sponsored by “Teva”.

Литература/References

1. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. Пульмонология. 2011; 6: 87–93.
[Arkhipov V.V., Grigor'eva E.V., Gavrishina E.V. Kontrol' nad bronkhial'noi astmoi v Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo nabludatel'nogo issledovaniia NIKA. Pul'monologiya. 2011; 6: 87–93 (in Russian).]
2. AstraZeneca Pharmaceuticals. Data on file. Budesonide/formoterol: Annual Rate of Exacerbations Globally (ID: SD-3010-ALL-0017).
3. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2020. 21.04.2020. <http://www.ginasthma.org>
4. Asthma UK. www.asthma.org.uk/getinvolved/campaigns/data-visualisations/

5. Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. NPJ Prim Care Respir Med 2014; 24: 14009.
6. Papi A, Ryan D, Soriano JB et al. Relationship of Inhaled Corticosteroid Adherence to Asthma Exacerbations in Patients with Moderate-to-Severe Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2018; 6: 1989–98.e3.
7. Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE et al. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. BMC Pulm Med 2006; 6: 13.
8. Schatz M, Zeiger RS, Vollmer WM et al. Validation of a beta-agonist long-term asthma control scale derived from computerized pharmacy data. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 995–1000.
9. Suissa S, Ernst P, Boivin JF et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 604–10.
10. Suissa S, Ernst P, Benayoun S et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. N Engl J Med 2000; 343: 332–6.
11. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. Eur Respir J 2019; 53 (6): 1901046.
12. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2020. 25.08.2020. <http://www.ginasthma.org>.
13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата БУД/ФОРМ 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза (порошок для ингаляций дозированных) от 11.04.2019. Регистрационное удостоверение П N013167/01 от 28.09.2011 (переоформлено 26.12.2018). [Instructions for the medical use of the medicinal product BUD/FORM 80/4.5 mcg/dose, 160/4.5 mcg/dose (dosed powder for inhalation) dated 04/11/2019. Registration certificate P N013167/01 dated 09/28/2011 (reissued on 12/26/2018) (in Russian).]
14. Бронхиальная астма. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества (РРО) 2019 г. (частота пересмотра каждые три года). <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Bronchial asthma. Federal Clinical Guidelines Russian Respiratory Society (RRO) 2019 (revision frequency every three years). <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (in Russian).]
15. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. Int J Clin Pract 2007; 61: 725–36.
16. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. Respir Med 2007; 101: 2437–46 (AHEAD).
17. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. N Engl J Med 2018; 378: 1865–76.
18. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. N Engl J Med 2018; 378 (20): 1877–87.
19. Beasley R, Holliday M, Reddel HK et al. Novel START Study Team. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. N Engl J Med 2019; 380 (21): 2020–30.
20. Clinical study report. Study BFS-AS-306. Data on file. TEVA Pharmaceuticals, Inc. 2014.
21. Weisfeld L, Shu Y, Shah TP. Bioequivalence of budesonide plus formoterol (BF) Spiromax® and BF Turbohaler® (with and without charcoal block) in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther 2015; 53 (7): 593–602.
22. Pechère JC, Cenedese C, Müller O et al. Attitudinal classification of patients receiving antibiotic treatment for mild respiratory tract infections. Int J Antimicrob Agents 2002; 20 (6): 399–406.
23. Home R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. Chest 2006; 130 (1): 65S–72S.
24. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a beta 2-agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. J Allergy Clin Immunol 1992; 90 (1): 32–42.
25. Derendorf H, Nave R, Drollmann A et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. Eur Respir J 2006; 28 (5): 1042–50.
26. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160 (2): 594–9.
27. Stållberg B, Naya I, Ekelund J et al. Real-life use of budesonide/formoterol in clinical practice: a 12-month follow-up assessment in a multi-national study of asthma patients established on single-inhaler maintenance and reliever therapy. Int J Clin Pharmacol Ther 2015; 53 (6): 447–55.
28. Seberová E, Andersson A. Oxis (formoterol given by Turbohaler) showed as rapid an onset of action as salbutamol given by a pMDI. Respir Med 2000; 94 (6): 607–11.
29. Gibson PG, Salto N, Fakes K. Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma: a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163 (1): 32–6.
30. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Lancet Respir Med 2017; 390: 1211–59.
31. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 836–44.
32. Hermosa JL, Sánchez CB, Rubio MC et al. Factors associated with the control of severe asthma. J Asthma 2010; 47: 124–30.

33. Ramsahai JM, Hansbro PM, Wark PAB. Mechanisms and Management of Asthma Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199 (4): 423–32.
34. O'Byrne P, Fabbri LM, Pavord ID et al. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 2019; 54 (1): 1900491.
35. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020 GINA update Main Report, https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final_wms.pdf
36. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению Бронхиальной астмы–2020. Российское респираторное общество. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Bronchial Asthma 2020. Russian Respiratory Society. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (in Russian).]
37. Royal College of Physicians. Why Asthma Still Kills? The National Review of Asthma Deaths (NRAD) [online] 2014. 06.09.2018. <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/why-asthma-still-kills>
38. Papi A, Braithwaite I, Ebmeier S et al. Budesonide-formoterol reliever therapy in intermittent versus mild persistent asthma. *Eur Respir J*, 2020; 2003064. DOI: 10.1183/13993003.03064-2020
39. Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO et al. Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109: 403–7.
40. Suissa S. Statistical treatment of exacerbations in therapeutic trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 842–6.
41. Loymans RJB, Gemperli A, Cohen J et al. Comparative effectiveness of long term drug treatment strategies to prevent asthma exacerbations: network meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: g3009.
42. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Согласованные рекомендации по применению режима единого ингалятора фиксированной комбинации будесонид/формотерол (SMART) в терапии пациентов с бронхиальной астмой. *Практ. пульмонология*. 2016; 1: 2–15. [Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V. et al. Soglasovannye rekomendatsii po primeneniiu rezhima edinogo ingalyatora fiksirovannoi kombinatsii budesonid/formoterol (SMART) v terapii patsientov s bronkhial'noi astmoi. *Prakt. pul'monologija*. 2016; 1: 2–15 (in Russian).]
43. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005; 26 (5): 819–28.
44. Sears MR, Radner F. Safety of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma trials. *Respir Med* 2009; 103 (12): 1960–8.
45. Lee H, Ryu J, Nam E et al. Increased mortality in patients with corticosteroid-dependent asthma: a nationwide population-based study. *Eur Respir J* 2019; 54 (5): 1900804.
46. Holguin F, Cardet JC, Chung KF et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2020; 55 (1): 1900588.
47. Global Initiative for Asthma. Pocket guide 2019. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf>
48. GINA Pocket Guide, "Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. V2.0. April 2019. <https://ginasthma.org/severeasthma/>
49. Barnes PJ, Adcock IM. How do corticosteroids work in asthma? *Ann Intern Med* 2003; 139 (5 Pt 1): 359–70.
50. Инструкция по медицинскому применению препарата ДьюРесп Спиромакс. <http://grls.rosminzdrav.ru> [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu preparata DuoResp Spiromaks. <http://grls.rosminzdrav.ru> (in Russian).]
51. Авдеев С.Н., Белевский А.С., Айсанов З.Р. Новые подходы и алгоритм ведения пациентов с бронхиальной астмой. *Практ. пульмонология*. 2019; 1. <https://cyberleninka.ru/article/n/novyye-podhody-i-algoritm-vedeniya-patsientov-s-bronkhialnoy-astmoy> [Avdeev S.N., Belevskii A.S., Aisanov Z.R. Novyye podkhody i algoritm vedeniya patsientov s bronkhial'noi astmoi. *Prakt. pul'monologija*. 2019; 1 (in Russian).]
52. Diamant Z, Hanania NA. Generic medications in precision medicine in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2017; 23 (1): 1–2.
53. Lavorini F, Ninane V, Haughey J et al. Switching from branded to generic inhaled medications: potential impact on asthma and COPD. *Expert Opin Drug Deliv* 2013; 10 (12): 1597–602.
54. Ekberg-Jansson A, Svenningsson I, Rågdell P et al. Budesonide inhaler device switch patterns in an asthma population in Swedish clinical practice (ASSURE). *Int J Clin Pract* 2015; 69 (10): 1171–8.
55. Azouz W, Chetcuti P, Hosker H et al. Inhalation characteristics of asthma patients, COPD patients and healthy volunteers with the Spiromax® and Turbuhaler® devices: a randomised, cross-over study. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 47.
56. Chrystyn H, Dekhuijzen R, Rand C et al. P154. Evaluation of inhaler technique mastery for Budesonide Formoterol Spiromax® compared with Symbicort Turbuhaler® in adult patients with asthma primary results from the Easy Low Instruction Over Time [ELIOT] study. *Thorax* 2015; 70: A154–5.
57. Virchow JC, Rodriguez-Roisin R, Papi A et al. A randomized, double-blinded, double-dummy efficacy and safety study of budesonide-formoterol Spiromax® compared to budesonide-formoterol Turbuhaler® in adults and adolescents with persistent asthma. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 42.
58. Voorham J, Roche N, Benhaddi H et al. Real-world effectiveness evaluation of budesonide/formoterol Spiromax for the management of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the UK. *BMJ Open* 2018; 8 (10): e022051.
59. Kew KM, Quinn M, Quon BS et al. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 6: CD007524.
60. Osborne J, Mortimer K, Hubbard RB et al. Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180 (7): 598–602.
61. Valero A, Olaguibel J, Delgado J et al. Dilemmas and New Paradigms in Asthma Management. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019; 29 (1): 15–23.
62. Price D, Chrystyn H, Kaplan A et al. Effectiveness of same versus mixed asthma inhaler devices: a retrospective observational study in primary care. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012; 4 (4): 184–91.
63. Loukil M, Mejri I, Khalfallah I et al. Evaluation of inhaler techniques in patients with asthma and chronic obstructive disease. *Rev Pneumol Clin* 2018; 74 (4): 226–34.
64. Chrystyn H, Safioti G, Keegstra JR et al. Effect of inhalation profile and throat geometry on predicted lung deposition of budesonide and formoterol (BF) in COPD: An in-vitro comparison of Spiromax with Turbuhaler. *Int J Pharm* 2015; 491 (1–2): 268–76.

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.11.2020

DUOR-RU-00308-DOC-25.11.20

Кашель: от основ к фармакотерапии

А.А. Зайцев^{✉1}, С.В. Оковитый²

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

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]a-zaicev@yandex.ru

Аннотация

В публикации рассматриваются актуальные вопросы ведения пациентов с кашлем. Представлены определение кашля, его клиническая классификация, анализ актуальных причин, перечень необходимых методов диагностики и направления фармакотерапии. Уделено место дифференциальной диагностике различных патологических состояний и заболеваний, ведущим клиническим признаком которых является кашель. Авторами приводятся характеристика лекарственных препаратов для лечения кашля, принципы применения мукоактивных препаратов, практические рекомендации по рациональной фармакотерапии непродуктивного и продуктивного кашля.

Ключевые слова: кашель, противокашлевые препараты, мукоактивные лекарственные средства, рациональная фармакотерапия кашля.

Для цитирования: Зайцев А.А., Оковитый С.В. Кашель: от основ к фармакотерапии. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 72–77. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200523

Review

Cough: from basics to pharmacotherapy

Andrei A. Zaitsev^{✉1}, Sergei V. Okovityi²

¹Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

[✉]a-zaicev@yandex.ru

Annotation

The article considers current issues in the management of patients with cough. It provides a definition of cough, its clinical classification, analysis of main causes, a list of necessary diagnostic methods and directions of pharmacotherapy. A place is given for the differential diagnosis of various pathological conditions and diseases, the leading clinical sign of which is cough. The authors describe the characteristics of drugs for the treatment of cough, the principles of using mucoactive drugs, practical recommendations for rational pharmacotherapy of unproductive and productive cough.

Key words: cough, antitussive drugs, mucoactive drugs, rational pharmacotherapy for cough.

For citation: Zaitsev A.A., Okovityi S.V. Cough: from basics to pharmacotherapy. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 72–77. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200523

Введение

Кашель – это рефлекторная защитная реакция человеческого организма, направленная на выведение из дыхательных путей (ДП) секрета и вредных элементов [1, 2]. Возникает кашель при раздражении кашлевых рецепторов, расположенных в слизистой оболочке (СО) гортани, трахеи, бронхов, плевры, носа, ушей, перикарда, пищевода под влиянием разных факторов (вдыхание аэрополлютантов, табачного дыма, затекание назального секрета, измененная мокрота, воспаление СО ДП и пр.). Кашлевые рецепторы подразделяются на быстро адаптирующиеся (ирритантные), реагирующие на механические, термические, химические раздражители и С-рецепторы, которые стимулируются медиаторами воспаления (простагландинами, брадикининами, субстанцией Р и др.). Возникающий при раздражении рецепторов импульс передается через афферентные волокна блуждающего нерва в кашлевой центр, расположенный в продолговатом мозге. Рефлекторная дуга замыкается эфферентными волокнами блуждающего, диафрагмального и спинальных нервов, идущих к мышцам грудной клетки, диафрагмы и брюшного пресса, сокращение которых приводит к закрытию голосовой щели с последующим ее открытием и выталкиванием с большой скоростью воздуха, что называется кашлем [3, 4].

В настоящее время выделяют более 50 различных заболеваний/патологических состояний, протекающих с возникновением кашля [3, 5, 6]. Среди них:

- Заболевания органов дыхания: вдыхание раздражающих веществ (табачный дым, промышленные/бытовые средства); аспирация (инородное тело, отделяемое из верхних ДП, из желудка); инфекционное воспаление СО ДП (острый – ОБ и хронический бронхит – ХБ, коклюш и паракклюш); бронхиальная астма (БА); сдавление трахеи и бронхов увеличенными лимфоузлами средостения (сар-

коидоз), опухолью средостения, аневризмой аорты; воспалительные процессы в легких (пневмония, абсцесс легкого, туберкулез); интерстициальные заболевания легких; плевриты.

- Заболевания сердечно-сосудистой системы: сердечная недостаточность; тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА); перикардит; пороки сердца.
- Заболевания ЛОР-органов: риносинуситы; фарингиты; опухоли гортани; рефлекторный кашель при патологии наружного и среднего уха.
- Заболевания желудочно-кишечного тракта: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ); грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД).
- Побочное действие лекарственных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ, аэрозольные средства, кислородотерапия).
- Психогенный, невротический кашель.
- Кашель после диагностических манипуляций (фибро-бронхоскопия, гастроскопия, ларингоскопия).

Характеристика кашля

По характеру кашля выделяют непродуктивный или сухой кашель и продуктивный (т.е. с выделением/экспекторацией мокроты). Продуктивный кашель наблюдается при заболеваниях, связанных с воспалительными/инфекционными поражениями ДП, сопровождающихся гиперпродукцией бронхиальной слизи. В этом контексте важно выделять ложную продуктивность кашля, которая может наблюдаться при постназальном затеке у больных с заболеваниями ЛОР-органов (синуситы, риниты). По интенсивности выделяют покашливание, легкий и сильный кашель; по продолжительности кашлевого акта – эпизодический кратковременный или приступообразный и постоянный кашель [2, 3, 5, 6].

Таблица 1. Основные причины кашля у взрослых [3]	
Характеристика кашля	Причина
<i>Острый кашель <3 нед</i>	
Непродуктивный (сухой)	ОРВИ Заболевания ЛОР-органов ТЭЛА Сердечная астма Аспирация инородного тела Обострение БА Вдыхание раздражающих аэрополлютантов После инвазивных манипуляций (фибробронхоскопия, ларингоскопия и пр.)
Продуктивный	Пневмония ОБ Обострение ХОБЛ/ХБ
<i>Подострый (затяжной) кашель от 3 до 8 нед</i>	
Непродуктивный (сухой)	Затяжной кашель после перенесенной инфекции Коклюш Заболевания ЛОР-органов
Продуктивный	Дебют хронических заболеваний легких
<i>Хронический (длительный) кашель >8 нед</i>	
Непродуктивный (сухой)	Заболевания ЛОР-органов Заболевания желудочно-кишечного тракта (ГЭРБ, ГПОД) Заболевания сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность, перикардит) Интерстициальные заболевания легких Невротический (психогенный) кашель Объемные процессы в средостении Саркоидоз Заболевания соединительной ткани (синдром Шегрена, системная склеродермия) Прием лекарственных препаратов (ИАПФ, реже сартанов, амиодарона, препаратов золота, метотрексата, нитрофуранов, сульфасалазина)
Продуктивный	ХОБЛ/ХБ БА Бронхоэктазы Муковисцидоз Новообразования ДП и легких Абсцесс легкого Туберкулез легких

Наиболее важным критерием, позволяющим выделить основные причины кашля, является его длительность (см. таблицу). По данному показателю кашель классифицируется:

- на острый (кратковременный) – до 3 нед;
- подострый (затяжной, «постинфекционный») – от 3 до 8 нед;
- хронический кашель (длительный) – более 8 нед.

Острый кашель, как правило, обусловлен острыми вирусными инфекциями верхних и нижних ДП [7, 8], наблюдается при пневмонии, обострениях БА, хронической obstructивной болезни легких (ХОБЛ). Причиной подострого («постинфекционного») кашля длительностью от 3 до 8 нед являются гиперреактивность бронхов; развитие трахеобронхиальной дискинезии вследствие перенесенной вирусной или микоплазменной (*Mycoplasma pneumoniae*) и хламидийной (*Chlamydia pneumoniae*) инфекции. Подострый кашель часто носит затяжной характер и невосприимчив к стандартной противокашлевой терапии. Значимой причиной подострого кашля у взрослых может также являться течение инфекции, вызванной *Bordetella pertussis* (коклюш) [3, 9].

Длительный (более 8 нед) продуктивный кашель может наблюдаться при ХОБЛ, бронхоэктатической болезни, новообразованиях ДП и легких, абсцессе легкого [10–12]. Непродуктивный хронический кашель нередко наблюдается у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ГЭРБ, ГПОД), болезнями сердечно-сосудистой системы (застойная сердечная недостаточность). Нередко кашель

связан с приемом лекарственных препаратов (ИАПФ, амиодарон, ингаляционные препараты).

Осложнения кашля

Кашель может сопровождаться развитием разных осложнений, вплоть до жизненно угрожающих состояний. Это обусловлено патофизиологическими причинами, среди которых повышение внутригрудного давления до 300 мм рт. ст., высокая скорость экспираторного потока, достигающая 85% от скорости звука. Выделяют следующие осложнения кашля [3]:

- Респираторные (кровохарканье, пневмоторакс, подкожная эмфизема, переломы ребер, дисфония).
- Кардиоваскулярные (разрыв субконъюнктивальных, назальных, анальных вен с развитием гематом; бради- или тахикардии; снижение артериального давления; смещение внутрисудистых катетеров).
- Неврологические (синкопальные состояния, головная боль, головокружения).
- Гастральные (миалгии, формирование диафрагмальных и увеличение паховых грыж, рвота).
- Урогенитальные (недержание мочи).
- Кожные (петехии).
- Психосоциальные (страх, ухудшение качества жизни, снижение физической и интеллектуальной активности, утомление, нарушение сна, общения, психоэмоциональная лабильность).

Одними из наиболее частых осложнений кашля являются миалгии в области грудной клетки и брюшного пресса, охриплость голоса. Резкий кашель может вызвать переломы ребер. У пациентов с хроническими заболеваниями легких, протекающими с буллезной перестройкой легочной ткани, кашель может сопровождаться развитием пневмоторакса. Нередким осложнением кашля является кровохарканье, развитие которого наблюдается, как правило, у пожилых больных и пациентов, получающих антикоагулянтную терапию. Длительный кашель за счет повышения внутрибрюшного давления способствует развитию диафрагмальных и увеличению паховых грыж. Больные с хроническим кашлем жалуются на ухудшение качества жизни за счет снижения физической и интеллектуальной активности, проблем со сном, нарушение общения.

Значительную проблему составляют пациенты, у которых кашель осложняется развитием кашлево-обморочного синдрома (бетголепия). Клинически бетголепия проявляется кратковременной потерей сознания (от 2–3 с до 2–3 мин) на высоте приступа кашля [3].

Основные диагностические подходы к ведению пациентов с кашлем

Диагностическая программа ведения больного с кашлем включает анализ жалоб, уточнение анамнеза заболевания, объективный осмотр пациента, проведение лабораторных, инструментальных методов исследования [2–6]. Расспрос больного должен отражать характеристику кашля по его длительности, характеру (сухой или продуктивный), интенсивности, анализ провоцирующих факторов (аллергены, прием лекарственных препаратов, физические усилия и пр.), в какое время суток возникает, чем купируется и др. Приводится анализ отделяемой мокроты – количество, цвет, характер. Анализируются анамнестические данные: факт курения с определением стажа, семейный анамнез в отношении БА, туберкулеза, связь с приемом препаратов, профессиональные вредности.

В ряде случаев в дифференциальной диагностике помогает тщательный анализ клинических особенностей кашлевого акта. Например, приступообразный «лающий» кашель (кашлевые репризы – частые, следующие друг за другом кашлевые толчки) характерен для инфекции, вызванной *Bordetella pertussis* (коклюш). Грубый, приступообразный ка-

шель, усиливающийся во время разговора, смеха, характерен для синдрома трахеобронхиальной дискинезии (экспираторный стеноз трахеи). Приступообразный ночной кашель является нередким симптомом БА, а малопродуктивный утренний кашель характерен для ХБ «курильщика». Кашель, усиливающийся в положении лежа, может быть признаком патологического процесса в средостении (лимфаденопатии при саркоидозе, лимфопролиферативном или неопластическом процессе). Напротив, исчезающий в горизонтальном положении кашель, возможно, связан с заболеванием плевры. Не менее важны анамнестические указания на взаимосвязь с переносимой/перенесенной инфекцией, началом приема лекарственных препаратов (прием ИАПФ), пребыванием в промышленных районах (вдыхание аэрополлютантов).

Анализ количества, характера и цвета мокроты имеет важнейшее диагностическое значение. Так, увеличение объема обычно отделяемой мокроты у пациента, страдающего ХБ/ХОБЛ, является критерием обострения, а усиление ее гноистости (мокрота приобретает зеленоватый оттенок/цвет) является одним из показаний к назначению антибактериальной терапии. Большое количество мокроты (более 200 мл) наблюдается у пациентов с абсцессом легкого, при обострении бронхоэктатической болезни. Постоянное обильное выделение, как правило, пенистой мокроты от 1 до 3 л/сут (бронхорея) является патогномичным симптомом при бронхоальвеолярном раке. Для пациентов с отеком легкого, обусловленным острой левожелудочковой недостаточностью, характерно большое количество пенистой розовой мокроты. Уменьшение количества отделяемой мокроты на фоне адекватного лечения актуального бронхолегочного процесса является показателем эффективности проводимой терапии. В то же время отсутствие продуктивного кашля, например, у пациента с пневмонией, при сохранении других клинических симптомов заболевания может свидетельствовать о нарушении дренажной функции отводящего бронха и требует усиления лечебных мероприятий (лечебная фибробронхоскопия, целенаправленная мукоактивная терапия). Вязкая трудноотделяемая, так называемая «стекловидная» мокрота наблюдается при БА. Гнойная, зеленого цвета за счет содержания нейтрофилов мокрота характерна для пневмонии, обострения ХБ, бронхоэктазов. При крупозной пневмонии больные нередко жалуются на отделение «ржавой» мокроты. Отделяемое в виде «смородинового» или «малинового» желе характерно для пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. В желтый цвет мокроту окрашивают эозинофилы (БА, эозинофильные процессы в легких).

Особую настороженность должны вызвать больные с жалобами на кровохарканье, под которым понимают выделение из ДП мокроты с примесью крови. Кровохарканье наблюдается при заболеваниях легких, сопровождающихся распадом легочной ткани, с вовлечением в зону распада легочных сосудов, нарушением целостности сосудистой стенки. При этом величина кровотечения в значительной степени зависит от калибра поврежденного сосуда.

Если мокрота содержит алую кровь, говорят о гемоптозе. Под отделяемым, содержащим прожилки крови, понимают гемофтиз. Кровохарканьем считают выделение с кашлем крови в количестве до 50 мл/сут. Превышение этого объема расценивается как легочное кровотечение. Выделение большим количеством крови в количестве от 50 до 100 мл относят к малому легочному кровотечению, от 100 до 500 мл – к среднему. Выделение с кашлем более 500 мл крови в течение суток считается обильным или тяжелым легочным кровотечением. Кровохарканье может возникать при целом ряде заболеваний. Среди них: воспалительные процессы легких и трахеобронхиального дерева (ОБ и ХБ, бронхоэктазы, пневмония, абсцесс легкого, туберкулез, грибковые поражения, паразитарные инфекции); новообразования (рак легкого, аденома бронха); заболевания сердечно-сосудистой системы (ТЭЛА,

отек легкого, митральный стеноз, артериовенозная аневризма); травмы грудной клетки; аутоиммунные (синдром Гудпасчера, гранулематоз Вегенера) и гематологические заболевания (гемофилия, тромбоцитопения, лейкозы, болезнь Рандю–Ослера). Жалобы на кровохарканье могут предъявлять также больные с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися застойными явлениями в малом круге кровообращения. Одной из нередких причин кровохарканья является ТЭЛА с развитием инфаркта легкого. При этом кровохарканье сочетается с внезапно появившейся одышкой, болью в грудной клетке, повышением температуры тела.

С целью уточнения причин кашля должны быть привлечены как **лабораторные** (анализ мокроты общеклинический, бактериологический и пр.), так и **инструментальные методы исследования** (рентгенография органов грудной клетки, по показаниям компьютерная томография высокого разрешения, рентгенография трахеи с функциональными тестами, рентгенологическое исследование придаточных пазух носа, спирометрия, бодиплетизмография, эзофагогастродуоденоскопия, фибробронхоскопия и пр.), аллергологическое обследование и пр.

Большое значение имеет общеклиническое исследование мокроты, позволяющее определить наличие клеточных элементов (нейтрофилы, эозинофилы, эритроциты), других специфических показателей. Наличие в мокроте эозинофилов, спиралей Куршмана, кристаллов Шарко–Лейдена свидетельствует в пользу БА. Высокое содержание нейтрофилов свидетельствует о воспалительном процессе (например, обострение ХБ) и требует решения о назначении антибактериальной терапии. Наличие эритроцитов в мокроте должно насторожить врача в плане исключения ТЭЛА, неопластического процесса.

У пациентов с воспалительными процессами (пневмония, обострение ХБ) необходимо выполнение микробиологического исследования образца мокроты. Вначале выполняется окраска мазка мокроты по Граму. При наличии менее 25 полиморфноядерных лейкоцитов и более 10 эпителиальных клеток (при просмотре не менее 10 полей зрения при увеличении $\times 100$) культуральное исследование образца нецелесообразно, так как в этом случае изучаемый материал будет неинформативен. При последующей бактериоскопии выявление в мазке большого количества грамположительных или грамотрицательных микроорганизмов с типичной морфологией (ланцетовидных грамположительных диплококков – *Streptococcus pneumoniae*; слабо окрашенных грамотрицательных коккобацилл – *Haemophilus influenzae*) может служить ориентиром для выбора антибактериальной терапии.

Обязательным при обследовании больного, предъявляющего жалобы на кашель, является осмотр оториноларингологом (передняя и задняя риноскопия, осмотр гортани, глотки, слуховых проходов и пр.) с целью исключения заболеваний ЛОР-органов.

Ключевым моментом является проведение рентгенологического исследования, позволяющего определить ряд патологических процессов, сопровождающихся кашлем (пневмония, синусит и пр.) или, по крайней мере, уточнить круг требующих дальнейшего обследования заболеваний, а также, напротив, вовсе исключить патологию легких из дифференциально-диагностического поиска. Методы лучевой диагностики позволяют выявить инфильтративные изменения в легких, объемные образования, перестройку легочного рисунка, объемные образования в средостении, плевральный выпот. Так, например, двустороннее увеличение прикорневых лимфатических узлов позволяет заподозрить саркоидоз.

При подозрении на экспираторный стеноз трахеи (трахеобронхиальная дискинезия) рекомендовано выполнение рентгенографии трахеи с функциональными тестами (кашель, резкий выдох).

При кашле и бронхите

Растительный лекарственный препарат

Бронхипрет®



Природа. Наука. Здоровье.

Для детей с 3 месяцев и взрослых*



Рег. уд. ЛС-001464 от 30.12.2011; ЛС-000181 от 05.04.2010

Обязательным при обследовании больного с кашлем является проведение рентгенографии придаточных пазух носа.

При наличии показаний выполняется компьютерная томография высокого разрешения, позволяющая уточнить характер поражения легочной ткани, средостения.

Исследование функции внешнего дыхания позволяет уточнить характер изменений вентиляционной способности легких – обструктивный или рестриктивный тип нарушений. Снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) указывает на обструкцию бронхов, характерную для БА и ХОБЛ. Снижение ОФВ₁/форсированной жизненной емкости легких менее 70% свидетельствует об обструктивных нарушениях и является ранним признаком ограничения скорости воздушного потока даже при сохранении ОФВ₁ >80% от должной величины. При наличии обструктивных нарушений должен обязательно проводиться тест на обратимость обструкции с применением бронхолитика для исключения БА.

Диагностическая фибробронхоскопия должна быть зарезервирована для диагностики неопластических процессов, саркоидоза, аспирации инородного тела. Помимо осмотра трахеобронхиального дерева при фибробронхоскопии забирается материал для цитологического и гистологического исследований, а в случае необходимости исключения специфического процесса – для выполнения микробиологической и ПЦР-диагностики. Для диагностики саркоидоза выполняется трансbronхиальная биопсия легкого, лимфатических узлов средостения.

Если имеется подозрение на ГЭРБ, выполняется гастроскопия.

Общие лечебные подходы к ведению пациента с кашлем

Противокашлевая терапия основывается на установлении диагноза заболевания, анализе особенностей кашля: отхождение мокроты, характер отделяемого бронхиального секрета – слизистый или гнойный, вязкость, количество и пр.; интенсивность кашлевого акта, его длительность; влияние кашля на состояние больного, его сон; наличие обструкции ДП и пр.

Лечение кашля в первую очередь должно быть этиотропным, т.е. направленным на устранение причины кашля. Например, эффективная антибактериальная терапия пневмонии, обострения ХОБЛ/ХБ, компенсация сердечной недостаточности, отмена препаратов, провоцирующих кашель, устранение контакта с аллергеном.

С целью ликвидации/уменьшения кашля используют два основных метода: **фармакологический** и **немедикаментозный**.

В целом ряде случаев регресса кашля можно добиться без применения лекарственных средств. В числе **немедикаментозных** методов следует упомянуть отказ от курения (позволяет уменьшить выраженность кашля у курильщиков, пациентов с ХОБЛ), повышенное потребление жидкости – «гидратация» у больных с острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) [13, 14], обеспечение достаточной влажности воздуха в помещении, отмена провоцирующих кашель препаратов.

Фармакологический метод предполагает назначение противокашлевых средств. Противокашлевые препараты включают: лекарственные средства, подавляющие кашель в центральном или периферическом звене; мукоактивные препараты [2–6].

Назначение препаратов, подавляющих кашлевой рефлекс, может быть оправдано только в случае сухого кашля, значительно снижающего качество жизни пациента (кашель нарушает сон, снижает дневную активность, сопровождается болевым синдромом) [3].

К средствам, позволяющим управлять кашлем через изменение количества и свойств бронхиального секрета,

-  Снижает частоту и болезненность кашля^{1,3}
-  Уменьшает выраженность ночного кашля^{3,4}
-  Способствует уменьшению воспаления⁵

www.bionorica.ru



РЕКЛАМА

* Бронхипрет® (сироп) – для взрослых и детей от 3 месяцев; Бронхипрет® ТП (таблетки) – для взрослых и детей старше 12 лет.
1. Кеммерих Б. РМЖ, том 16, №20, 2008, 1333-1340 2. Марциан О. РМЖ, том 18, №21(385), 2010, 1269-1273. 3. Измаил Х. Фарматека, 19(114), 2005, 86-90. 4. Нисевич Л.Л. Педиатрическая фармакология, 3(5), 2008, 64-70. 5. Сейбел Ж. Фитомедицина, №22, 2015, 1172-1177.

относятся мукоактивные препараты. Среди них выделяют 3 основные группы [3]:

- Мукокинетики – препараты, влияющие на реологические свойства (объем, вязкость, подвижность) преимущественно золового компонента бронхиального секрета.
- Муколитики – препараты, влияющие на реологические свойства (вязкость, эластичность, адгезивность) преимущественно гелевого компонента бронхиального секрета.
- Мукорегуляторы – лекарственные средства, изменяющие продукцию бронхиального секрета и соотношение основных типов клеток в СО бронхов.

Также выделяют стимуляторы мукоцилиарного клиренса – препараты, восстанавливающие или поддерживающие функциональную активность цилиарных клеток СО бронхов (сальбутамол, фенотерол, ипратропия бромид и др.).

В отношении мукокинетиков стоит упомянуть о том факте, что препараты с рефлекторным механизмом действия практически не применяются, так как для того, чтобы значимо усилить секрецию, необходимо принимать высокие дозы, что сопровождается целым рядом нежелательных явлений, включая тошноту и рвоту.

Однако ряд лекарственных средств, исходно относящихся к мукокинетикам, способен оказывать и дозозависимый муколитический эффект. Речь идет о комбинированных препаратах, содержащих плющ, тимьян и первоцвет [15]. Данные компоненты стимулируют секреторные клетки СО бронхов, вырабатывающие нейтральные полисахариды, что приводит к улучшению реологических свойств секрета. Также под действием веществ наблюдается активация цилиарного аппарата бронхов, облегчается удаление мокроты.

С точки зрения доказательной медицины важно, что фитотерапевтические средства, содержащие плющ и тимьян, обладают эффективностью, показанной в нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях, доказавших их превосходный симптоматический мукоактивный эффект по сравнению с плацебо при лечении больных с ОБ. Так, по результатам исследований В. Kemmerich [16, 17] продемонстрировано значительное снижение частоты приступов кашля уже на 4-й день на фоне терапии препаратом Бронхипрет® при лечении ОБ у взрослых в сравнении с плацебо. Балльная оценка по шкале тяжести бронхита показала, что Бронхипрет® эффективнее плацебо на 22%. В другом крупном многоцентровом контролируемом исследовании с участием в общей сложности 7783 пациентов были показаны хорошая клиническая эффективность и переносимость фитотерапевтического средства Бронхипрет®. Препарат оказался более эффективным по сравнению с другими секретолитиками (ацетилцистеин и амброксол) [18].

В настоящее время ряд медицинских сообществ (Немецкое респираторное общество) в рекомендациях по ведению больных с кашлем [19] указывает на этот факт и рекомендует некоторые фитотерапевтические препараты, в частности и комбинированные фитопрепараты, содержащие плющ, тимьян и первоцвет, или амброксол для преимущественного назначения при ОБ или при простуде с кашлем, так как именно данные лекарственные средства продемонстрировали в клинических исследованиях эффективность относительно снижения интенсивности и частоты кашля.

Муколитическое действие тиолсодержащих препаратов, в частности ацетилцистеина, реализуется в просвете бронхов и основывается на наличии в его молекуле сульфгидрильных SH-групп, которые разрывают дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты, делая ее менее вязкой [3, 20, 21]. Помимо этого, ацетилцистеин обладает антиоксидантным действием. Сходным действием обладает эрдостеин.

Бромгексин является пролекарством и в организме метаболизируется с образованием активного метаболита – амброксола, который и определяет основные эффекты препа-

рата. Бромгексин и амброксол оказывают муколитическое и секретолитическое действие [3, 21, 22]. Карбоцистеин обладает одновременно мукорегулирующим и муколитическим эффектами. Мукорегуляторное действие заключается в уменьшении в СО бронхов при патологии избыточного количества бокаловидных клеток и снижении количества вырабатываемого ими секрета.

Общие принципы применения противокашлевых и мукоактивных препаратов

Рациональная мукоактивная терапия предполагает определение показаний к применению мукоактивного средства на основе знаний механизмов его действия. Так, наиболее частой клинической ситуацией является обращение за медицинской помощью больного с острым кашлем, связанным, как правило, с течением острой респираторной вирусной инфекции (простуда, острый фарингит). В данной ситуации целесообразны назначение смягчающих, увлажняющих средств, обильное питье теплых растворов, щелочные ингаляции. Назначение мукоактивных препаратов в первые дни болезни, как правило, не требуется. Применение мукокинетиков может быть зарезервировано у больного с ОРВИ с жалобами на продуктивный кашель (нередко такая ситуация наблюдается у курильщиков). Назначение супрессантов кашля центрального или периферического действия может быть оправдано только при сильном надсадном кашле, нарушающем сон и дневную активность пациента. У пациентов с ОБ, основным симптомом которого является продуктивный кашель, в обязательном порядке назначаются мукоактивные препараты (фитотерапевтические средства, содержащие плющ, тимьян и первоцвет, или амброксол). Применение бронхолитиков (сальбутамол, фенотерол, ипратропия бромид) оправдано у пациентов с клинически выраженной бронхообструкцией, неотвязным кашлем и признаками бронхиальной гиперреактивности.

У 68,9% пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, по данным нашего исследования, отмечался непродуктивный (сухой) кашель [23]. В данном контексте стоит отметить, что в ряде случаев при коронавирусной инфекции кашель может быть причиной развития жизнеугрожающих осложнений (пневмоторакс). Поэтому у больных с COVID-19 показано назначение противокашлевых препаратов – бутамират, леводропропилин.

При стабильном течении ХОБЛ у пациентов с постоянным продуктивным кашлем (бронхитический фенотип, характеризующийся частыми обострениями заболевания) целесообразен длительный прием мукоактивных препаратов. Так, имеется целый ряд доказательств уменьшения частоты эпизодов обострения ХОБЛ на фоне приема N-ацетилцистеина у больных, не использующих ингаляционные глюкокортикостероиды [24]. По данным ряда исследований применение карбоцистеина также сопровождается снижением частоты обострений ХОБЛ и улучшением качества жизни пациентов.

Принципиальным моментом рациональной мукоактивной терапии является комбинирование фармакологических методов с немедикаментозными средствами [3]. Дыхательная гимнастика с сопротивлением выдоху, методы кинезиотерапии являются эффективным дополнением к стандартному лечению.

Чрезвычайно интересными являются новые методы влияния на мукоцилиарный клиренс. Так, при обострении хронической бронхолегочной патологии существенного улучшения состояния можно достичь, используя методы улучшения дренажа ДП – высокочастотную перкуSSIONную вентиляцию легких и пр.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Шварц Л.С. Большая медицинская энциклопедия. 1959. [Schwartz L.S. Great medical encyclopedia. 1959 (in Russian).]
2. Chen M, Chen P, Zhong N et al. The Chinese national guidelines on diagnosis and management of cough (December 2010). *Chinese Med J* 2011; 124 (20): 3207–19.
3. Зайцев А.А., Оковитый С.В. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия. *Терапевтический архив*. 2014; 86 (12): 85–91. [Zaitsev A.A., Okovityi S.V. Cough: differential diagnosis and rational pharmacotherapy. *Therapeutic Archive*. 2014; 86 (12): 85–91 (in Russian).]
4. Оковитый С.В., Анисимова Н.А. Фармакологические подходы к противокашлевой терапии. *Рус. мед. журн.* 2011; 23: 1150–8. [Okovityi S.V., Anisimova N.A. Farmakologicheskie podkhody k protivokashlevoi terapii. *Rus. med. zhurn.* 2011; 23: 1150–8 (in Russian).]
5. Чучалин А.Г., Амбросимов В.Н. Кашель. М.: Эхо, 2012. [Chuchalin A.G., Ambrosimov V.N. Cough. Moscow: Echo, 2012 (in Russian).]
6. Бунатян Н.Д., Утешев Д.Б., Свириденко А.В. Диагностика и лечение кашля в практике врача общей практики. *Рус. мед. журн.* 2010; 18: 1145–50. http://www.rmj.ru/articles_7230.htm [Bunatian N.D., Uteshev D.B., Sviridenko A.V. Diagnostika i lechenie kashlia v praktike vracha obshchei praktiki. *Rus. med. zhurn.* 2010; 18: 1145–50. http://www.rmj.ru/articles_7230.htm (in Russian).]
7. Curley F, Irwin R, Pratter M et al. Cough and the common cold. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 305–11.
8. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций. *Consilium Medicum*. 2008; 10 (10): 80–6. [Zaitsev A.A., Sinopal'nikov A.I. Ratsional'naiia farmakoterapiia ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii. *Consilium Medicum*. 2008; 10 (10): 80–6 (in Russian).]
9. Hewitt M, Canning B. Coughing precipitated by *Bordetella pertussis* infection. *Lung* 2010; 188 (Suppl. 1): 73–9.
10. Morice A, Fontana G, Sovijarvi A et al. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004; 24: 481–92.
11. Cerveri I, Accordini S, Corsico A et al. Chronic cough and phlegm in young adults. *Eur Respir J* 2003; 22 (3): 413–7.
12. Galdi E, Moscato G. Pertussis in the aetiology of chronic cough in adults. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002; 57: 229–30.
13. Зайцев А.А., Клочков О.И., Миронов М.Б., Синопальников А.И. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, лечение и профилактика. Учебное пособие для врачей. М., 2008. [Zaitsev A.A., Klochkov O.I., Mironov M.B., Sinopal'nikov A.I. Acute respiratory viral infections: etiology, diagnosis, treatment and prevention. Textbook for doctors. Moscow, 2008 (in Russian).]
14. Зайцев А.А., Тропик А.В., Лукашкин Р.В. и др. Лечение острых респираторных инфекций у военнослужащих. *Военно-медицинский журнал*. 2007; 328 (11): 15–9. [Zaitsev A.A., Tropik A.V., Lukashkin R.V. et al. Lechenie ostrykh respiratornykh infektsii u voennosluzhashchikh. *Voенно-meditsinskii zhurnal*. 2007; 328 (11): 15–9 (in Russian).]
15. Kammerer S. Bronchipret against acute bronchitis. *Medical Nature* 2010; 4: 44–7.
16. Kemmerich B. Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2007; 57 (9): 607–15.
17. Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2006; 56 (9): 652–60.
18. Ismail H et al. Bronchipret in cases of acute bronchitis. *Schw Zschr Ganzheitsmedizin* 2003; 15: 171–5.
19. Kardos P et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit akutem und chronischem. *Pneumologie* 2019; 73: 143–80.
20. Dicipinigitis P. Cough: an unmet clinical need. *Br J Pharmacol* 2011; 163 (1): 116–24.
21. Зайцев А.А. Мукоактивная фармакотерапия: основы рационального выбора. *Практическая пульмонология*. 2019; 3: 77–82. [Zaitsev A.A. Mukoaktivnaia farmakoterapiia: osnovy ratsional'nogo vybora. *Prakticheskaiia pul'monologiya*. 2019; 3: 77–82 (in Russian).]
22. 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 bronkhologichnykh zabolevani. *Prakticheskaiia pul'monologiya*. 2018; 2: 83–92 (in Russian).]
23. Зайцев А.А., Чернов С.А., Крюков Е.В. и др. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации). *Лечащий врач*. 2020; 6: 74–9. [Zaitsev A.A., Chernov S.A., Kriukov E.V. et al. Prakticheskii opyt vedeniia patsientov s novoi koronavirusnoi infektsiei COVID-19 v statsionare (predvaritel'nye itogi i rekomendatsii). *Lechashchii vrach*. 2020; 6: 74–9 (in Russian).]
24. Shen Y, Cai W, Lei S, Zhang Z. Effect of high/low dose N-acetylcysteine on chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *COPD* 2014; 11 (3): 351–8.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Зайцев Андрей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., гл. пульмонолог
ФГБУ «ГВКГим. Н.Н. Бурденко», гл. пульмонолог Минобороны России, засл. врач РФ.
E-mail: a-zaitsev@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

Оковитый Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СПбХФУ

Andrei A. Zaitsev – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital.
E-mail: a-zaitsev@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

Sergei V. Okovityi – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.11.2020

Особенности клинических проявлений и диагностики сочетания туберкулеза органов дыхания с оппортунистическими инфекциями легких у взрослых больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом

А.В. Мишина^{✉1,2}, В.Ю. Мишин¹⁻³, А.Э. Эргешов³, А.Л. Собкин², В.В. Романов³, А.С. Кононец¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГКУЗ «Туберкулезная клиническая больница №3 им. проф. Г.А. Захарына» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Минобрнауки России, Москва, Россия

✉ av.mishina@yandex.ru

Аннотация

Цель. Изучить особенности клинических проявлений и диагностики сочетания туберкулеза органов дыхания (ТОД) с оппортунистическими инфекциями легких (ОИЛ) у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом.

Материалы и методы. В исследование включены 338 впервые выявленных больных ТОД с выделением *Mycobacterium tuberculosis*, в возрасте 25–60 лет, со стадией 4В и 5 ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования и без антиретровирусной терапии, разделенных на 2 группы: 169 пациентов с сочетанием ТОД с ОИЛ (основная группа) и 169 – с ТОД (группа сравнения). Всем больным проводилось клинико-лабораторное, лучевое и бронхологическое исследование, а для выявления ОИЛ – микробиологическое, иммунологическое, молекулярно-генетическое, цитологическое и гистологическое исследование диагностического материала респираторного тракта, спинномозговой и плевральной жидкости, крови, мочи и кала. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2010 с вычислением среднего показателя в группе и стандартной ошибки среднего, доверительного интервала.

Результаты. Установлено, что туберкулез у больных основной группы и группы сравнения имел генерализованный характер с множественными поражениями, внелегочными проявлениями, что характеризовалось выраженным синдромом интоксикации, бронхолегочными проявлениями и симптомами поражения других органов и систем. Это не позволяет дифференцировать сочетание ТОД с ОИЛ и с ТОД, и их диагностика возможна только при выявлении *M. tuberculosis* и этиологии возбудителей других ОИЛ. На компьютерной томограмме органов грудной клетки при одновременном сочетании нескольких болезней легких визуализируется синдром диссеминации, синдром аденопатии и синдром патологии легочного рисунка, представленный уплотнением интерстициальной ткани по типу «матового стекла». В этих случаях не последнюю роль играло одновременное сочетание ТОД с ОИЛ, а также с наслоением поражений легких непосредственно ВИЧ, что не представляло возможным дифференцировать эти патологии. Различие было возможным только при выявлении *M. tuberculosis* и этиологии возбудителей других ОИЛ.

Заключение. На основании проведенного исследования предложен алгоритм последовательной этиологической диагностики сочетания ТОД с ОИЛ у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом.

Ключевые слова: туберкулез органов дыхания, оппортунистические инфекции легких, поздние стадии ВИЧ-инфекции, микробиологическая диагностика, молекулярно-генетическая диагностика, иммунодиагностика, лучевая диагностика.

Для цитирования: Мишина А.В., Мишин В.Ю., Эргешов А.Э. и др. Особенности клинических проявлений и диагностики сочетания туберкулеза органов дыхания с оппортунистическими инфекциями легких у взрослых больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 78–86. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200184

Original Article

Features of clinical manifestations and diagnostics of pulmonary tuberculosis and opportunistic lung infections combination in adult patients with advanced HIV infection and immunodeficiency

Anastasiia V. Mishina^{✉1,2}, Vladimir Yu. Mishin¹⁻³, Atadzhan E. Ergeshov³, Aleksandr L. Sobkin², Vladimir V. Romanov³, Aleksandr S. Kononets¹

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Zakharin Tuberculosis Clinical Hospital №3, Moscow, Russia;

³Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

✉ av.mishina@yandex.ru

Abstract

Aim. To study the features of clinical manifestations and diagnostics of a combination of pulmonary tuberculosis (PTB) and opportunistic lung infections (OLI) in patients in advanced stage of HIV infection with immunodeficiency.

Materials and methods. The study included 338 patients with newly diagnosed PTB with isolation of *Mycobacterium tuberculosis*, aged 25–60 years, having stage 4B and 5 HIV infection in a stage of progression, with no antiretroviral therapy, who were divided into 2 groups: 169 patients with a combination of PTB and OLI (main group) and 169 – with PTB (comparison group). All patients underwent clinical and laboratory, radiation and bronchological examination, as well as microbiological, immunological, molecular and genetic, cytological and histological examination of the diagnostic material from the respiratory tract, cerebrospinal and pleural fluid, blood, urine and feces in order to reveal OLI. Statistical analysis was carried out using Microsoft Office Excel 2010, data are presented as mean and standard deviation, the confidence interval.

Results. It was found that tuberculosis in patients of the main group and the comparison group was generalized with multiple lesions and extrapulmonary phenomena, which include severe intoxication syndrome, bronchopulmonary lesions and symptoms of other organs and systems disorders. These made it difficult to differentiate between the PTB+OLI combination and PTB, and their diagnosis is possible only when *M. tuberculosis* and causative agents of other OLI are detected. If there is a combination of several lung diseases, chest computed tomography shows dissemination syndrome, adenopathy syndrome and lung pattern pathology syndrome, which looks like ground-glass opacity. In these cases, the PTB+OLI combination played not the least role, which together with direct lung lesions by HIV, made it impossible to differentiate these pathologies. The difference was possible only when *M. tuberculosis* and causative agents of other OLI were identified.

Conclusion. With study data, an algorithm for the sequential etiological diagnosis of the PTB and OLI combination in patients with advanced stages of HIV infection with immunodeficiency was proposed.

Key words: pulmonary tuberculosis, opportunistic lung infections, advanced stages of HIV infection, microbiological diagnostics, molecular and genetic diagnostics, immunodiagnosics, radiation diagnostics.

For citation: Mishina A.V., Mishin V.Yu., Ergeshov A.E. et al. Features of clinical manifestations and diagnostics of pulmonary tuberculosis and opportunistic lung infections combination in adult patients with advanced HIV infection and immunodeficiency. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 78–86. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200184

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2017 г. туберкулез послужил причиной 1,3 млн смертей (в диапазоне 1,2–1,4 млн) среди ВИЧ-отрицательных людей и еще было 300 тыс. смертей от туберкулеза (в диапазоне 266 тыс.–335 тыс.) среди ВИЧ-положительных, из которых 85% больных не получали антиретровирусную терапию (АРВТ), но сведения об оппортунистических заболеваниях у этих больных не приводятся [1].

В Российской Федерации продолжается рост впервые выявленных больных туберкулезом, взятых на учет противотуберкулезных диспансеров, их процент увеличился с 6,1% в 2010 г. до 21,0% в 2018 г., а умерших от всех причин пациентов соответственно с 11,7 до 36,4%. Ситуация осложняется еще тем, что доля пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с CD4+ лимфоцитами менее 200 в 1 мкл крови, которые болеют туберкулезом, нарастает, и если в 2010 г. она составляла 11,3%, то в 2018 г. – 22,8%, но статистические данные об оппортунистических инфекциях легких (ОИЛ) отсутствуют [2]. В Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией также отсутствуют данные по диагностике и лечению ОИЛ у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции [3].

В зарубежной и отечественной литературе имеются публикации по клиническим проявлениям и диагностике туберкулеза и ОИЛ у больных с ВИЧ/СПИД [4–16]. При этом нет сведений по особенностям клиники и диагностики одновременного сочетания туберкулеза органов дыхания (ТОД) с ОИЛ в сравнительном аспекте только с ТОД, но без ОИЛ у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом.

В данной публикации обобщены результаты наших исследований по сочетанию ТОД с *Mycobacterium tuberculosis* и с ОИЛ, вызываемыми *Mycobacterium nontuberculosis*, *Pneumocystis jiroveci*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Herpes simplex virus* и *Cytomegalovirus hominis* [17–29]. При этом впервые рассматриваются вопросы сложности диагностики сочетанной патологии, развивающейся на фоне поражения легких, вызываемой непосредственно ВИЧ и проявляющейся в виде лимфоидной (ЛИП) и неспецифической интерстициальной пневмонии (НИП), первичной легочной гипертензии (ПЛГ) и повышенной реактивности бронхов, ведущей к высокой частоте развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [8, 30, 31]. При этом делается акцент, что одновременное сочетание нескольких патологий представляет собой совершенно новое качество единой болезни и требует совершенно новых подходов в этиологической диагностике сочетания ТОД с ОИЛ с использованием комплекса современных лабораторных и инструментальных исследований, что остается практически неизученным.

Цель – изучить особенности клинических проявлений и диагностики сочетания ТОД с ОИЛ у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом.

Материалы и методы

В исследование были включены 338 впервые выявленных больных ТОД с выделением *M. tuberculosis*, в возрасте 25–60 лет, со стадией 4В и 5 ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования и без АРВТ, мужчин – 223 (66,0±2,6%) и женщин – 115 (34,0±2,6%). У всех пациентов *M. tuberculosis* были выявлены в диагностическом материале из респираторного тракта (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж и биоптаты,

полученные при бронхоскопическом исследовании) при микроскопии по Циль–Нельсену, при посеве на питательную среду Левенштейна–Йенсена и в системе ВАСТЕС [3].

Все больные постоянно употребляли наркотические и психоактивные вещества, алкогольные напитки, табачные изделия, а также страдали вирусным гепатитом С или В и ХОБЛ. Длительность ВИЧ-инфекции составляла 5–8 лет, и все пациенты состояли на учете СПИД-центра, который практически не посещали ввиду социальной дезадаптации и отсутствия приверженности обследованию и лечению. ТОД был выявлен при обращении пациентов в лечебные учреждения первичной медико-санитарной помощи или в СПИД-центр с симптомами острого воспалительного респираторного заболевания.

Все 338 пациентов были госпитализированы в туберкулезную больницу в специализированное отделение для больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией. Для выявления этиологии ОИЛ проводилось клинико-лабораторное, иммунологическое и молекулярно-генетическое (полимеразная цепная реакция – ПЦР) исследование диагностического материала респираторного тракта, а также спинномозговой и плевральной жидкости, крови, мочи, кала. Также использовались компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, магнитно-резонансная томография и ультразвуковое исследование внутренних органов, цитологическое и гистологическое исследование биопсийного материала внутригрудных и периферических лимфатических узлов и различных органов [30, 31].

На основании комплексного обследования 338 больных ТОД были рандомизированы на основную группу и группу сравнения. В основную группу были включены 169 пациентов с ТОД, у которых были выявлены *M. tuberculosis* и возбудители ОИЛ различной этиологии. В этой группе у 26 больных диагностировано сочетание ТОД с микобактериозом легких (МЛ), у 20 – ТОД с пневмоцистной пневмонией (ПЦП), у 26 – ТОД с внебольничной пневмонией, у 21 – ТОД с внутрибольничной пневмонией, у 28 – ТОД с кандидозной пневмонией (КП), у 26 – ТОД с герпес-вирусной пневмонией (ГВП) и у 22 – ТОД с цитомегаловирусным пневмонитом (ЦМВП).

Группу сравнения составили также 169 больных ТОД, у которых были выявлены *M. tuberculosis*, но не были обнаружены вышеперечисленные возбудители ОИЛ. Больные отобраны по принципу копия–пара и были количественно равные и идентичные по возрастным, половым, социальным и клиническим параметрам с каждой из основных групп сочетания ТОД с ОИЛ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2010 с вычислением среднего показателя в группе и стандартной ошибки среднего, доверительного интервала. Критерий достоверности p определялся по таблице Стьюдента. Статистически значимыми различия признавались при значении $p < 0,05$, а недостоверными – $p > 0,05$. При статистической обработке клинического материала учитывались относительные величины и их ошибки и достоверность количественных признаков.

Результаты и обсуждение

Сочетание ТОД с МЛ у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом

У 26 больных основной группы с сочетанием ТОД с МЛ при микробиологическом исследовании диагностического

материала была выявлена культура *M. tuberculosis* и *M. nontuberculosis* в двух последовательных посевах на питательные среды, что позволило, в соответствии с критериями Американского и Британского торакальных обществ, установить диагноз МЛ и исключить колонизацию *M. nontuberculosis* респираторного тракта [32–34].

Видовую принадлежность *M. nontuberculosis* устанавливали путем молекулярно-генетической идентификации методом ПЦР с использованием наборов ДНК-стрипов Hain Lifescience (Германия) и GenoType Mycobacterium CM и GenoType Mycobacterium AS [19, 27]. При этом были идентифицированы *Mycobacterium avium complex* у 22 (84,6±7,1%) больных, *Mycobacterium kansasii* – у 2 (7,7±5,2%), *Mycobacterium fortuitum* – у 1 (3,8±3,8%) и *Mycobacterium xenopi* – у 1 (3,8±3,8%). Группу сравнения составили также 26 больных ТОД с выявлением *M. tuberculosis*, которые были идентичны по всем параметрам с основной группой.

Клиническая картина у 26 больных основной группы и 26 – группы сравнения существенно не отличалась и характеризовалась выраженным синдромом интоксикации, бронхолегочными проявлениями и симптомами поражения других органов и систем. Вместе с тем у пациентов основной группы чаще отмечались боль в животе и диарея, а при КТ и ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлялись увеличенные внутрибрюшные лимфатические узлы, сливавшиеся в конгломераты. Однако эти клинические особенности подтверждались только при выявлении *M. nontuberculosis*.

Среди больных основной группы и группы сравнения туберкулез имел генерализованный характер с множественными поражениями различных органов. К тому же были диагностированы и другие ОИЛ: ПЦП была у 6 пациентов основной группы и 3 – группы сравнения, КП соответственно у 6 и 8, ГВП – у 8 и 4 и ЦМВП – у 12 и 4.

В основной группе с сочетанием ТОД с МП у 26 пациентов среднее количество CD4+ лимфоцитов составляло 15,0±0,35 кл./мкл крови, а в группе сравнения с ТОД у 26 – 19,7±0,44 кл./мкл ($p>0,05$). При этом у больных основной группы и группы сравнения вирусная нагрузка составляла более 500 000 РНК ВИЧ-копий/мл крови.

На КТ органов грудной клетки у больных основной группы и группы сравнения визуализируется комплекс сочетания трех основных патологических синдромов. Во-первых, синдром диссеминации, представленный очагами различных размеров, с тенденцией к слиянию и развитием деструкции легочной ткани. Во-вторых, синдром аденопатии, представленный двухсторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов. В-третьих, синдром патологии легочного рисунка, представленный уплотнением интерстициальной ткани с диффузным понижением прозрачности легочной ткани, смазанностью и усилением легочного рисунка по типу «матового стекла», который имел «сетчатый» характер вследствие развития специфической интерстициальной пневмонии при лимфогематогенной диссеминации, на фоне чего выявляется уплотнение междолевой и висцеральной плевры. В этих случаях не последнюю роль играло одновременное сочетание ТОД и МЛ, а также наслоение поражения легких непосредственно ВИЧ-инфекцией, и не исключалось развитие подобных изменений, связанных и с проявлениями ПЦП, КП, ГВП и ЦМВП. Различие было возможным только при выявлении *M. tuberculosis*, *M. nontuberculosis* и других ОИЛ.

Таким образом, сочетание ТОД с МП и ТОД у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции проявляется выраженным иммунодефицитом при количестве CD4+ лимфоцитов менее 20 кл./мкл крови и высокой вирусной нагрузке. При таком одновременном сочетании нескольких болезней легких практически у всех пациентов клиническая картина и визуальные изменения на КТ органов грудной клетки были

однотипными, что не представляло возможности дифференцировать данные патологии. Это ставит вопрос о своевременной диагностике с использованием микробиологических и молекулярно-генетических исследований для выявления *M. tuberculosis*, *M. nontuberculosis* и возбудителей других ОИЛ, что необходимо для адекватного этиологического лечения.

Сочетание ТОД с ПЦП у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции

У 20 больных основной группы с сочетанием ТОД с ПЦП при микробиологическом, паразитологическом и ПЦР-исследовании выявлены *M. tuberculosis* и *P. jiroveci*. Для обнаружения *P. jiroveci* использовалось микроскопическое исследование диагностического материала респираторного тракта при окраске по Романовскому–Гимзе и по Гомори и реакция иммунофлюоресценции (РИФ) с моно- и поликлональными антителами. Дополнительно учитывались снижение функции внешнего дыхания, снижение сатураированного кислорода и повышение суммарной активности лактатдегидрогеназы в крови [30, 31]. Группу сравнения составили также 26 больных ТОД с выявлением *M. tuberculosis*, которые были идентичны по всем параметрам с основной группой.

Клиническая картина у 20 больных основной группы и у 20 – группы сравнения была схожая и характеризовалась выраженным синдромом интоксикации, бронхолегочными проявлениями и симптомами поражения других органов и систем. У больных основной группы были высокая температура тела, мучительный коклюшеподобный кашель и прогрессирующая одышка. Однако эти клинические особенности подтверждались только при выявлении *P. jiroveci*. Среди больных основной группы и группы сравнения туберкулез имел генерализованный характер с множественными поражениями различных органов. К тому же были диагностированы и другие ОИЛ: КП была у 14 пациентов основной группы и у 9 – группы сравнения; МП соответственно у 4 и 4, ГВП – у 11 и 6 и ЦМВП – у 7 и 5.

В основной группе с сочетанием ТОД с ПЦП у 20 пациентов среднее количество CD4+ лимфоцитов составляло 14,1±0,64 кл./мкл крови, а в группе сравнения с ТОД у 26 – 19,7±0,44 кл./мкл ($p>0,05$). При этом у больных основной группы и группы сравнения вирусная нагрузка составляла более 500 000 РНК ВИЧ-копий/мл крови.

На КТ органов грудной клетки у больных основной группы и группы сравнения визуализируется комплекс сочетания трех основных патологических синдромов. Во-первых, синдром диссеминации, представленный очагами различных размеров, с тенденцией к слиянию и развитием деструкции легочной ткани. Во-вторых, синдром аденопатии, представленный двухсторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов. В-третьих, синдром патологии легочного рисунка, представленный уплотнением интерстициальной ткани с диффузным понижением прозрачности легочной ткани, смазанностью и усилением легочного рисунка по типу «матового стекла», который имел «сетчатый» характер вследствие развития специфической интерстициальной пневмонии при лимфогематогенной диссеминации, на фоне чего выявляется уплотнение междолевой и висцеральной плевры. В этих случаях не последнюю роль играло одновременное сочетание ТОД и ПЦП, а также наслоение поражения легких непосредственно ВИЧ-инфекцией, и не исключалось развитие подобных изменений, связанных и с проявлениями КП, МП, ГВП и ЦМВП. Различие было возможным только при выявлении *M. tuberculosis*, *P. jiroveci* и других ОИЛ.

Таким образом, сочетание ТОД с ПЦП и ТОД у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции проявляется выраженным иммунодефицитом при количестве CD4+ лимфоцитов менее 20 кл./мкл крови и высокой вирусной нагрузке. При

таком одновременном сочетании нескольких болезней легких практически у всех пациентов клиническая картина заболевания и визуальные изменения на КТ органов грудной клетки были однотипными, что не представляло возможности дифференцировать эти патологии. Это ставит вопрос о своевременной диагностике с использованием микробиологических, молекулярно-генетических и иммунологических исследований для выявления *M. tuberculosis*, *P. jiroveci* и возбудителей других ОИЛ, что необходимо для адекватного этиологического лечения.

Сочетание ТОД с внебольничной пневмонией, вызванной *S. pneumoniae*, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции

У 26 больных основной группы с сочетанием ТОД с внебольничной пневмонией при микробиологическом и ПЦР-исследовании выявлены *M. tuberculosis* и *S. pneumoniae*. Для обнаружения *S. pneumoniae* использовались микроскопическое исследование диагностического материала при окраске по Граму и получение культуры в двух последовательных посевах на питательные среды для исключения колонизации *S. pneumoniae* респираторного тракта. Применялись также РЛА для выявления антигенов и антител и определение пневмококкового антигена в моче [30, 31]. Группу сравнения составили также 26 больных ТОД с выявлением *M. tuberculosis*, которые были идентичны по всем параметрам с основной группой.

У больных основной группы сочетание ТОД с внебольничной пневмонией *S. pneumoniae* было выявлено до госпитализации в туберкулезную больницу в специализированное отделение для больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией.

Клиническая картина у 26 пациентов основной группы и 26 – группы сравнения практически не различалась и характеризовалась выраженным синдромом интоксикации, бронхолегочными проявлениями и симптомами поражения других органов и систем. В основной группе кашель был более выражен, мокрота имела гнойный характер с кровохарканьем, были бронхоспазм и легочно-сердечная недостаточность. Однако эти клинические особенности подтверждались только при выявлении *S. pneumoniae*.

Среди больных основной группы и группы сравнения туберкулез имел генерализованный характер с множественными поражениями различных органов. К тому же были диагностированы и другие ОИЛ: ПЦП была у 5 пациентов основной группы и у 4 – группы сравнения, КП соответственно у 21 и 19, ГВП – у 18 и 7 и ЦМВП – у 9 и 5.

В основной группе с сочетанием ТОД с внебольничной пневмонией у 26 пациентов среднее количество CD4+ лимфоцитов составляло $15,0 \pm 0,25$ кл./мкл крови, а в группе сравнения с ТОД у 26 – $19,7 \pm 0,44$ кл./мкл крови ($p > 0,05$). При этом у больных основной группы и группы сравнения вирусная нагрузка составляла более 500 000 РНК ВИЧ-копий/мл крови.

На КТ органов грудной клетки у больных основной группы и группы сравнения визуализируется комплекс сочетания 3 основных патологических синдромов. Во-первых, синдром диссеминации, представленный очагами различных размеров, с тенденцией к слиянию и развитием деструкции легочной ткани. Во-вторых, синдром аденопатии, представленный двухсторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов. В-третьих, синдром патологии легочного рисунка, представленный уплотнением интерстициальной ткани с диффузным понижением прозрачности легочной ткани, смазанностью и усилением легочного рисунка по типу «матового стекла», который имел «сетчатый» характер, вследствие развития специфической интерстициальной пневмонии при лимфогематогенной диссеминации, на фоне чего выявляется уплотнение междолевой и висцеральной плевры. В то же время у пациентов основной группы чаще

визуализировались инфильтраты с просветами бронхов на их фоне, преимущественно в нижних долях легких с образованием мелких абсцессов, а у более 1/2 больных – с развитием экссудативного плеврита. В этих случаях не последнюю роль играло одновременное сочетание ТОД и МЛ, а также наложение поражения легких непосредственно ВИЧ-инфекцией, и не исключалось развитие подобных изменений, связанных с проявлениями КП, ПЦП, ГВП и ЦМВП. Различие было возможным только при выявлении *M. tuberculosis*, *S. pneumoniae* и других ОИЛ.

Таким образом, сочетание ТОД с внебольничной пневмонией и ТОД у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции проявляется выраженным иммунодефицитом при количестве CD4+ лимфоцитов менее 20 кл./мкл крови и высокой вирусной нагрузке. При таком одновременном сочетании нескольких болезней легких практически у всех пациентов клиническая картина заболевания и визуальные изменения на КТ органов грудной клетки были однотипными, что не представляло возможности дифференцировать эти патологии. Это ставит вопрос о своевременной диагностике с использованием микробиологических, молекулярно-генетических и иммунологических исследований для выявления *M. tuberculosis*, *S. pneumoniae* и возбудителей других ОИЛ, что необходимо для адекватного этиологического лечения.

Сочетание ТОД с внутрибольничной пневмонией, вызванной *S. aureus*, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции

У 21 больного основной группы сочетания ТОД с внутрибольничной пневмонией при микробиологическом и ПЦР-исследовании выявлены *M. tuberculosis* и *S. aureus*. Для обнаружения *S. aureus* использовались микроскопическое исследование диагностического материала при окраске по Граму и получение культуры в двух последовательных посевах на питательные среды для исключения колонизации респираторного тракта. Выделенную культуру исследовали на наличие коагулазы (коагулазный тест), на способность к ферментативному расщеплению маннита, на способность синтезировать термостабильную ДНКазу, на способность агглютинировать сенсibilизированные эритроциты барана и проводили фаготипирование выделенного штамма [30, 31]. Применялись также РЛА для выявления антигенов и антител и определение пневмококкового антигена в моче [30, 31]. Группу сравнения составил также 21 больной ТОД с выявлением *M. tuberculosis*, которые были идентичны по всем параметрам с основной группой.

У больных основной группы сочетания ТОД с внутрибольничной пневмонией *S. aureus* был выявлен через 1–2 мес лечения в туберкулезной больнице в специализированном отделении для больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией.

Клиническая картина у 21 пациента основной группы и 21 – группы сравнения не различалась и характеризовалась выраженным синдромом интоксикации, бронхолегочными проявлениями и симптомами поражения других органов и систем. В основной группе кашель был более выражен, мокрота имела гнойный характер с кровохарканьем, были бронхоспазм и легочно-сердечная недостаточность. Кроме того, у 15 больных основной группы отмечались гнойные поражения кожи. Однако эти клинические особенности подтверждались только при выявлении *S. aureus*.

Среди больных основной группы и группы сравнения туберкулез имел генерализованный характер с множественными поражениями различных органов. К тому же были диагностированы и другие ОИЛ: ПЦП была у 7 пациентов основной группы и 5 – группы сравнения, КП соответственно у 19 и 16, ГВП – у 15 и 10 и ЦПВП – у 12 и 8.

В основной группе с сочетанием с внутрибольничной пневмонией у 20 больных среднее количество CD4+ лим-

фоцитов составляло $14,5 \pm 0,19$ кл./мкл крови, а в группе сравнения с ТОД у 20 – $19,7 \pm 0,44$ кл./мкл крови ($p > 0,05$). При этом у больных основной группы и группы сравнения вирусная нагрузка составляла более 500 000 РНК ВИЧ-копий/мл крови.

На КТ органов грудной клетки у больных основной группы и группы сравнения визуализируется комплекс сочетания 3 основных патологических синдромов. Во-первых, синдром диссеминации, представленный очагами различных размеров, с тенденцией к слиянию и развитием деструкции легочной ткани. Во-вторых, синдром аденопатии, представленный двухсторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов. В-третьих, синдром патологии легочного рисунка, представленный уплотнением интерстициальной ткани с диффузным понижением прозрачности легочной ткани, смазанностью и усилением легочного рисунка по типу «матового стекла», который имел «сетчатый» характер вследствие развития специфической интерстициальной пневмонии при лимфогематогенной диссеминации, на фоне чего выявляется уплотнение междолевой и висцеральной плевры. В то же время у пациентов основной группы чаще визуализировались инфильтраты с просветами бронхов на их фоне, преимущественно в нижних долях легких с образованием мелких абсцессов, а у более 1/2 больных – с развитием экссудативного плеврита и эмпиемы плевры, но эти изменения также встречались у больных группы сравнения. В этих случаях не последнюю роль играло одновременное наложение поражения легких, непосредственно вызванное ВИЧ-инфекцией, и не исключалось развитие подобных изменений, связанных с проявлениями ПЦП, КП, ГВП и ЦМВП. Различие было возможным только при выявлении *M. tuberculosis*, *S. aureus* и других ОИЛ.

Таким образом, сочетание ТОД с внебольничной пневмонией и с ТОД у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции проявляется выраженным иммунодефицитом при количестве CD4+ лимфоцитов менее 20 кл./мкл крови и высокой вирусной нагрузке. При таком одновременном сочетании нескольких болезней легких практически у всех пациентов клиническая картина заболевания и визуальные изменения на КТ органов грудной клетки были однотипными, что не представляло возможности дифференцировать эти патологии. Это ставит вопрос о своевременной диагностике с использованием микробиологических, молекулярно-генетических и иммунологических исследований для выявления *M. tuberculosis*, *S. aureus* и возбудителей других ОИЛ, что необходимо для адекватного этиологического лечения.

Сочетание ТОД с КП у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом

У 28 больных основной группы сочетания ТОД с КП при микробиологическом и молекулярно-генетическом исследовании выявлены *M. tuberculosis* и *C. albicans*. Для обнаружения *C. albicans* использовались также микроскопическое исследование, выделение чистой культуры из культуры диагностического материала, а также реакция агглютинации и реакция связывания комплемента для выявления антигенов и антител [30, 31]. Группу сравнения составили также 28 больных ТОД с выявлением *M. tuberculosis*, которые были идентичны по всем параметрам с основной группой.

Клиническая картина у 28 пациентов основной группы и 28 – группы сравнения характеризовалась выраженным синдромом интоксикации, бронхолегочными проявлениями и симптомами поражения других органов и систем. В основной группе кашель носил изнуряющий характер с обильным выделением слизисто-гнойной мокроты с кровахарканьем, были бронхоспазм и легочно-сердечная недостаточность. Кроме КП у всех больных кандидоз имел ге-

нерализованный характер с поражением слизистой оболочки полости рта, пищевода, половых органов, перианальной области, кожи, а у 6 пациентов диагностирован кандидозный менингит и менингоэнцефалит. Однако эти клинические особенности подтверждались только при выявлении *C. albicans*.

Среди больных основной группы и группы сравнения туберкулез имел генерализованный характер с множественными поражениями различных органов. Кроме того, были диагностированы еще и другие ОИЛ: пневмония, вызванная *S. pneumoniae*, была у 10 пациентов основной группы и у 8 – группы сравнения, пневмония, вызванная *S. aureus*, соответственно у 9 и 8, ГВП – у 7 и 5 и ЦМВП – у 7 и 5.

В основной группе с сочетанием ТОД и внутрибольничной пневмонии у 28 больных среднее количество CD4+ лимфоцитов составляло $15,2 \pm 0,41$ кл./мкл крови, а в группе сравнения с ТОД у 28 – $19,7 \pm 0,44$ кл./мкл крови ($p > 0,05$). При этом у больных основной группы и группы сравнения вирусная нагрузка составляла более 500 000 РНК ВИЧ-копий/мл крови.

На КТ органов грудной клетки у больных основной группы и группы сравнения визуализируется комплекс сочетания 3 основных патологических синдромов. Во-первых, синдром диссеминации, представленный очагами различных размеров, с тенденцией к слиянию и развитием деструкции легочной ткани. Во-вторых, синдром аденопатии, представленный двухсторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов. В-третьих, синдром патологии легочного рисунка, представленный уплотнением интерстициальной ткани с диффузным понижением прозрачности легочной ткани, смазанностью и усилением легочного рисунка по типу «матового стекла», который имел «сетчатый» характер вследствие развития специфической интерстициальной пневмонии при лимфогематогенной диссеминации, на фоне чего выявляется уплотнение междолевой и висцеральной плевры. В этих случаях не последнюю роль играло одновременное наложение поражения легких, непосредственно вызванное ВИЧ-инфекцией. Не исключалось развитие подобных изменений, связанных и с проявлениями пневмонии, вызванной *S. pneumoniae* или *S. aureus*, ГВП и ЦМВП. Различие было возможным только при выявлении *M. tuberculosis*, *C. albicans* и других ОИЛ.

Таким образом, сочетание ТОД с КП и с ТОД у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции проявляется выраженным иммунодефицитом при количестве CD4+ лимфоцитов менее 20 кл./мкл крови и высокой вирусной нагрузке. При таком одновременном сочетании нескольких болезней легких практически у всех пациентов клиническая картина заболевания и визуальные изменения на КТ органов грудной клетки были однотипными, что не представляло возможным дифференцировать данные патологии. Это ставит вопрос о своевременной диагностике с использованием микробиологических, молекулярно-генетических и иммунологических исследований для выявления *M. tuberculosis*, *C. albicans* и возбудителей других ОИЛ, что необходимо для адекватного этиологического лечения.

Сочетание ТОД с ГВП у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом

У 26 больных основной группы с сочетанием ТОД с ГВП при микробиологическом, вирусологическом и молекулярно-генетическом исследовании выявлены *M. tuberculosis* и *Herpes simplex virus*. Для обнаружения *Herpes simplex virus* использовались также иммуногистохимический анализ, РИФ, реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) и иммуноферментный анализ (ИФА) с моноклональными вирусспецифическими антителами, а также выделения вируса в культуре фибробластов эмбриона и культуры диплоидных

клеток человека и выявление морфологических изменений в окрашенных по Граму или Папаниколу клетках или тканях при световой микроскопии [30, 31]. Группу сравнения составили также 26 больных ТОД с выявлением *M. tuberculosis*, которые были идентичны по всем параметрам с основной группой.

Клиническая картина у 26 больных основной группы и у 26 – группы сравнения была схожая и характеризовалась выраженным синдромом интоксикации, бронхолегочными проявлениями и симптомами поражения других органов и систем. У больных основной группы были высокая температура тела, мучительный коклюшеподобный кашель и прогрессирующая одышка, при этом на слизистых и на коже наблюдались высыпания сгруппированных везикулярных пузырьков, и поражение центральной нервной системы диагностировано у 5 пациентов. Однако эти клинические особенности подтверждаются только при выявлении *Herpes simplex virus*. Среди больных основной группы и группы сравнения туберкулез имел генерализованный характер с множественными поражениями различных органов. К тому же были диагностированы и другие ОИЛ: КП была у 7 пациентов основной группы и у 9 – группы сравнения; МЛ соответственно у 3 и 3 и ПЦП – у 6 и 4.

В основной группе с сочетанием ТОД с ЦМВП у 26 пациентов среднее количество CD4+ лимфоцитов составляло $18,1 \pm 0,39$ кл./мкл крови, а в группе сравнения с ТОД у 26 – $19,7 \pm 0,44$ кл./мкл крови ($p > 0,05$). При этом у больных основной группы и группы сравнения вирусная нагрузка составляла более 500 000 РНК ВИЧ-копий/мл крови.

На КТ органов грудной клетки у больных основной группы и группы сравнения визуализируется комплекс сочетания 3 основных патологических синдромов. Во-первых, синдром диссеминации, представленный очагами различных размеров, с тенденцией к слиянию и развитием деструкции легочной ткани. Во-вторых, синдром аденопатии, представленный двухсторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов. В-третьих, синдром патологии легочного рисунка, представленный уплотнением интерстициальной ткани с диффузным понижением прозрачности легочной ткани, смазанностью и усилением легочного рисунка по типу «матового стекла», который имел «сетчатый» характер вследствие развития специфической интерстициальной пневмонии при лимфогематогенной диссеминации, на фоне чего выявляется уплотнение междолевой и висцеральной плевры. Данные патологические синдромы визуально практически не различались у 26 больных основной группы с сочетанием ТОД с ГВП и у 26 – группы сравнения. В этих случаях не последнюю роль играло одновременное сочетание ТОД и ГВП, а также наложение патологических поражений легких, вызванных непосредственно ВИЧ-инфекцией, и не исключалось развитие подобных изменений, связанных и с проявлениями ПЦП, КП и МЛ. Различие было возможным только при выявлении *M. tuberculosis*, *Herpes simplex virus* и других ОИЛ.

Таким образом, сочетание ТОД с ГВП у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции проявляется выраженным иммунодефицитом при количестве CD4+ лимфоцитов менее 20 кл./мкл крови и высокой вирусной нагрузке. При таком одновременном сочетании нескольких болезней легких практически у всех пациентов клиническая картина заболевания и визуальные изменения на КТ органов грудной клетки были однотипными, что не представляло возможности дифференцировать эти патологии. Это ставит вопрос о своевременной диагностике с использованием микробиологических, молекулярно-генетических и иммунологических исследований для выявления *M. tuberculosis*, *Herpes simplex virus* и возбудителей других ОИЛ, что необходимо для адекватного этиологического лечения.

Сочетание ТОД с ЦМВП у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом

У 22 больных основной группы с сочетанием ТОД с ЦМВП при микробиологическом, вирусологическом и молекулярно-генетическом исследовании выявлены *M. tuberculosis* и *Cytomegalovirus hominis*. Для обнаружения *Cytomegalovirus hominis* использовались также иммуногистохимический анализ, РИФ, РПГА и ИФА с моноклональными вирус-специфическими антителами, а также выделения вируса в культуре фибробластов эмбриона и культуры диплоидных клеток человека и выявление морфологических изменений в окрашенных по Граму или Папаниколу клетках или тканях при световой микроскопии [30, 31]. Группу сравнения составили также 22 больных с ТОД с выявлением *M. tuberculosis*, которые были идентичны по всем параметрам с основной группой.

Клиническая картина у 22 больных основной группы и у 22 – группы сравнения была схожая и характеризовалась выраженным синдромом интоксикации, бронхолегочными проявлениями и симптомами поражения других органов и систем. У больных основной группы были высокая температура тела, мучительный коклюшеподобный кашель и прогрессирующая одышка, при этом на слизистых и на коже отмечались высыпания, представленные петехиальной или везикуло-буллезной сыпью, и поражение центральной нервной системы диагностировано у 8 пациентов. Однако эти клинические особенности подтверждаются только при выявлении *Cytomegalovirus hominis*. Среди больных основной группы и группы сравнения туберкулез имел генерализованный характер с множественными поражениями различных органов. К тому же были диагностированы и другие ОИЛ: КП была у 11 пациентов основной группы и у 9 – группы сравнения; МЛ соответственно у 5 и 5 и ПЦП – у 5 и 7.

В основной группе с сочетанием ТОД с ЦМВП у 22 пациентов среднее количество CD4+ лимфоцитов составляло $16,1 \pm 0,35$ кл./мкл крови, а в группе сравнения с ТОД у 22 – $19,7 \pm 0,44$ кл./мкл крови ($p > 0,05$). При этом у больных основной группы и группы сравнения вирусная нагрузка составляла более 500 000 РНК ВИЧ-копий/мл крови.

На КТ органов грудной клетки у больных основной группы и группы сравнения визуализируется комплекс сочетания 3 основных патологических синдромов. Во-первых, синдром диссеминации, представленный очагами различных размеров, с тенденцией к слиянию и развитием деструкции легочной ткани. Во-вторых, синдром аденопатии, представленный двухсторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов. В-третьих, синдром патологии легочного рисунка, представленный уплотнением интерстициальной ткани с диффузным понижением прозрачности легочной ткани, смазанностью и усилением легочного рисунка по типу «матового стекла», который имел «сетчатый» характер вследствие развития специфической интерстициальной пневмонии при лимфогематогенной диссеминации, на фоне чего выявляется уплотнение междолевой и висцеральной плевры. В этих случаях не последнюю роль играло одновременное сочетание ТОД и ЦМВП, а также наложение патологических поражений легких, вызванных непосредственно ВИЧ-инфекцией, и не исключалось развитие подобных изменений, связанных и с проявлениями КП, МП и ПЦП. Различие было возможным только при выявлении *M. tuberculosis*, *Cytomegalovirus hominis* и других ОИЛ.

Таким образом, сочетание ТОД с ЦМВП у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции проявляется выраженным иммунодефицитом при количестве CD4+ лимфоцитов менее 20 кл./мкл крови. Клиническая картина заболевания и визуальные изменения на КТ органов грудной клетки были практически однотипными, что не представляло возможности дифференцировать эти патологии. Это ставит

вопрос о своевременной диагностике с использованием микробиологических, молекулярно-генетических и иммунологических исследований для выявления *M. tuberculosis*, *Cytomegalovirus hominis* и возбудителей других ОИЛ, что необходимо для адекватного этиологического лечения.

Заключение

Установлено, что среди 169 больных с сочетанием ТОД с выявлением *M. tuberculosis* и ОИЛ (основная группа) у 26 пациентов диагностирован МЛ с обнаружением *M. nontuberculosis*, у 20 – ПЦП – *P. jiroveci*, у 26 – внебольничная пневмония – *S. pneumoniae*, у 21 – внутрибольничная пневмония – *S. aureus*, у 28 – КЛ – *C. albicans*, у 26 – ГВП – *Herpes simplex virus* и у 22 – ЦМВП – *Cytomegalovirus hominis*. Больные были в возрасте 25–60 лет со стадией 4В и 5 ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования, с выраженным иммунодефицитом (среднее количество CD4+ лимфоцитов менее 20 в 1 мкл крови), с высокой вирусной нагрузкой (более 500 000 РНК ВИЧ-копий/мл крови) и без АРВТ. При этом длительность ВИЧ-инфекции составляла 5–8 лет, и все они состояли на учете СПИД-центра, который практически не посещали ввиду социальной дезадаптации и отсутствия приверженности обследованию и лечению, так как были постоянными потребителями наркотических и психоактивных веществ, алкогольных напитков, табачных изделий и страдали вирусным гепатитом С или В и ХОБЛ. В группе сравнения у 169 пациентов с ТОД с выявлением *M. tuberculosis*, но без сочетания с ОИЛ все вышеперечисленные параметры были практически идентичными.

Сравнительный анализ клинических проявлений у больных основной группы и группы сравнения установил отсутствие существенных различий. Туберкулез имел генерализованный характер с множественными поражениями и внелегочными проявлениями, что характеризовалось выраженным синдромом интоксикации, бронхолегочными проявлениями и симптомами поражения других органов и систем.

Вместе с тем у 169 больных с сочетанием ТОД с ОИЛ имелись некоторые особенности в клинических проявлениях. Это более частое поражение внутрибрюшных лимфатических узлов при МЛ, более выраженные бронхолегочные проявления при ПЦП, внебольничной и внутрибольничной пневмонии, кожные проявления при КП, ГВП и ЦМВП, поражение ЦНИ при ГВП и ЦМВП. Однако подобные особенности в клинических проявлениях развиваются на фоне генерализованного туберкулеза с поражением многих органов и систем, что не позволяет достоверно дифференцировать сочетания ТОД с ОИЛ и только ТОД, и их диагностика возможна только при выявлении *M. tuberculosis* и этиологии возбудителей других ОИЛ, тем более что у одного больного могут одновременно быть сразу несколько заболеваний.

На КТ органов грудной клетки у больных основной группы и группы сравнения визуализируется комплекс сочетания 3 основных патологических синдромов. Во-первых, синдром диссеминации, представленный очагами различных размеров, с тенденцией к слиянию и развитием деструкции легочной ткани. Во-вторых, синдром аденопатии, представленный двухсторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов. В-третьих, синдром патологии легочного рисунка, представленный уплотнением интерстициальной ткани с диффузным понижением прозрачности легочной ткани, смазанностью и усилением легочного рисунка по типу «матового стекла», который имел «сетчатый» характер вследствие развития специфической интерстициальной пневмонии при лимфогематогенной диссеминации, на фоне чего выявляется уплотнение междолевой и висцеральной плевры. При таком одновременном сочетании нескольких болезней легких практически у всех пациентов визуальные изменения на КТ органов груд-

ной клетки были однотипными, что не представляло возможности дифференцировать эти патологии. В этих случаях не последнюю роль играло одновременное сочетание ТОД с ОИЛ, а также с наложением поражений легких непосредственно ВИЧ, проявляющихся ЛИП, НИП, ПЛГ и ХОБЛ. Различие было возможным только при выявлении *M. tuberculosis* и возбудителей других ОИЛ.

Таким образом, выявленные особенности в клинических проявлениях и в визуализации патологических изменений на КТ органов грудной клетки у больных с сочетанием ТОД с ОИЛ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции ставят вопрос о своевременной микробиологической, паразитологической, вирусологической, молекулярно-генетической и иммунологической диагностике выявления *M. tuberculosis* и возбудителей других ОИЛ, что необходимо для назначения комплексного индивидуализированного лечения, так как именно данная категория имеет высокую летальность от сочетанной патологии.

На основании проведенного исследования предлагаем алгоритм последовательной этиологической диагностики сочетания ТОД с ОИЛ у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом.

Алгоритм этиологической диагностики ТОД и ОИЛ у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом

Первичная диагностика:

- микроскопия мокроты на кислотоустойчивые микобактерии, *P. jiroveci* не менее 3 раз;
- определение *C. albicans* в мокроте (количественно) не менее 3 раз;
- посев мокроты, крови, мочи и кала на специальные питательные среды на *M. tuberculosis*, *M. nontuberculosis*, бактериальную микрофлору (*S. pneumoniae*, *S. aureus*) не менее 3 раз;
- ПЦР мокроты, крови, мочи и кала на *M. tuberculosis*, *M. nontuberculosis*, *P. jiroveci*, бактериальную микрофлору; *Herpes simplex virus*, *Cytomegalovirus hominis*;
- ИФА с моноклональными антителами на возбудители ОИЛ.

Диагноз поставлен:

- лечение ВИЧ-инфекции, туберкулеза и ОИЛ.

Нет диагноза:

- получение индуцированной мокроты из глубоких отделов дыхательных путей;
- исследование методами микроскопии, посева и ПЦР полученного диагностического материала.

Нет диагноза:

- проведение фибробронхоскопии для получения бронхоальвеолярного лаважа и биоптатов бронхов, лимфатических узлов и легких; цитология, гистология, микроскопия, посев и ПЦР полученного диагностического материала.

Нет диагноза:

- трансторакальная игловая биопсия легкого, плевры;
- цитология, гистология, микроскопия, посев и ПЦР полученного диагностического материала.

Нет диагноза:

- хирургическая биопсия легкого;
- цитология, гистология, микроскопия, посев и ПЦР полученного диагностического материала.

Диагноз поставлен:

- лечение ВИЧ-инфекции, туберкулеза и ОИЛ.

Своевременное установление этиологического диагноза минимизирует стоимость лечения, сокращает сроки госпитализации и сопровождается снижением летальности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Global tuberculosis report 2018 WHO, 2019. (<http://www.demoscope.ru/weekly/2019/0809/biblio04.php>)
- Нечаева О.Б., Гордина А.В., Стерликов С.А. и др. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных учреждений Российской Федерации в 2017–2018 гг. (статистические материалы). М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2019. [Nechaeva O.B., Gordina A.V., Sterlikov S.A. et al. Resources and activities of TB facilities of the Russian Federation in 2017–2018 (statistical materials). Moscow: RIO TsNIOIZ, 2019 (in Russian).]
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. М. – Тверь: Триада, 2014. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis in patients with HIV infection. Moscow – Tver: Triada, 2014 (in Russian).]
- Ермак Т.Н., Самитова Э.Р., Токмалева А.К. и др. Пневмоцистная пневмония, туберкулез легких и их сочетание у больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008; 3: 31–4. [Ermak T.N., Samitova E.R., Tokmaleva A.K. and others. Pneumocystis pneumonia, pulmonary tuberculosis and their combination in patients with HIV infection. Epidemiology and infectious diseases. 2008; 3: 31–4 (in Russian).]
- Byers DK, Decker CF. Unusual case of Pneumocystis jiroveci Pneumonia during primary HIV infection. AIDS Read 2008; 18 (6): 313–7.
- Азовцева О.В. Особенности течения герпетической инфекции на фоне ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2010; 2 (3): 37–41. [Azovtseva O.V. Features of the course of herpetic infection against the background of HIV infection. HIV infection and immunosuppression. 2010; 2 (3): 37–41 (in Russian).]
- Madeddu G, Laura Fiori M, Stella Mura M. Bacterial community-acquired pneumonia in HIV-infected patients. Curr Opin Pulm Med 2010; 16 (3): 201–7.
- Бартлетт Дж., Галланта Д., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. М.: Р. Валента, 2012. [Bartlett Dzh., Gallanta D., Fam P. Clinical Aspects of HIV. Moscow: R. Valenta, 2012 (in Russian).]
- Зимина В.Н., Кравченко А.В., Зюзя Ю.Р. и др. Особенности течения туберкулеза в сочетании с другими вторичными заболеваниями у больных с ВИЧ-инфекцией. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2011; 3 (3): 45–51. [Zimina V.N., Kravchenko A.V., Zuzia Yu.R. et al. Osobennosti techeniya tuberkuleza v sochetanii s drugimi vtorichnymi zabolevaniyami u bolnykh s VICH-infektsiei. VICH-infektsiia i immunosupressii. 2011; 3 (3): 45–51 (in Russian).]
- Рахманова А.Г., Бубочкин А.В., Виноградова А.Н. и др. Кандидоз у больных с ВИЧ/СПИДом. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2015; 7 (1): 60–8. [Rakhmanova A.G., Bubochkin A.V., Vinogradova A.N. et al. Kandidoz u bolnykh s VICH/SPIDom. VICH-infektsiia i immunosupressiia. 2015; 7 (1): 60–8 (in Russian).]
- Henkle E, Winthrop KL. Nontuberculous mycobacteria infections in immunosuppressed hosts. Clin Chest Med 2015; 36 (1): 91–9.
- Пантелеев А.М., Драчева М.С., Никулина О.В. и др. Клинико-лабораторные особенности микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией. Журн. инфектологии. 2016; 8 (3): 40–5. [Panteleev A.M., Dracheva M.S., Nikulina O.V. et al. Kliniko-laboratornye osobennosti mikobakterioza u bolnykh VICH-infektsiei. Zhurn. infekologii. 2016; 8 (3): 40–5 (in Russian).]
- Зимина В.Н., Астафьев А.В. Внебольничные пневмонии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией: особенности течения и лечения, профилактика. Пульмонология. 2016; 26 (4): 488–97. [Zimina V.N., Astaf'ev A.V. Vnebol'nichnye pnevmonii u vzroslykh bolnykh VICH-infektsiei: osobennosti techeniya i lecheniya, profilaktika. Pul'monologiya. 2016; 26 (4): 488–97 (in Russian).]
- Зимина В.Н., Альварес М.В., Дегтярева С.Ю. и др. Диагностика микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией. Инфекционные болезни. 2016; 14 (4): 63–70. [Zimina V.N., Al'vares M.V., Degtyareva S.Yu. et al. Diagnostika mikobakterioza u bolnykh VICH-infektsiei. Infektsionnye bolezni. 2016; 14 (4): 63–70 (in Russian).]
- Азовцева О.В., Богачева Т.Е., Семенова О.Д., Особенности клинического течения пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных больных. Int J Med Psychol 2018; 1 (1): 9–13. [Azovtseva O.V., Bogacheva T.E., Semenova O.D., Osobennosti klinicheskogo techeniya pnevmotsistnoi pnevmonii u VICH-infitsirovannykh bolnykh. Int J Med Psychol 2018; 1 (1): 9–13 (in Russian).]
- Бородулина Е.А., Вдоушкина Е.С., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В. ВИЧ-инфекция и внебольничная пневмония. Причины смерти. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2019; 11 (1): 56–63. [Borodulina E.A., Vdoushkina E.S., Borodulin B.E., Povalyaeva L.V. VICH-infektsiia i vnebol'nichnaia pnevmoniia. Prichiny smerti. VICH-infektsiia i immunosupressii. 2019; 11 (1): 56–63 (in Russian).]
- Мишин В.Ю., Мишина А.В., Эргешов А.Э. и др. Диспансерное наблюдение и медицинская реабилитация больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2018; 10 (3): 81–90. [Mishin V.Iu., Mishina A.V., Ergeshov A.E. et al. Dispansernoe nabludeniye i meditsinskaya reabilitatsiia bolnykh tuberkulezom, sochetannym s VICH-infektsiei. VICH-infektsiia i immunosupressii. 2018; 10 (3): 81–90 (in Russian).]
- Мишина А.В., Мишин В.Ю., Собкин А.Л., Осадчая О.А. Диссеминированный и генерализованный туберкулез легких и оппортунистические заболевания у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммуносупрессией. Туберкулез и болезни легких. 2018; 96 (12): 68–70. [Mishina A.V., Mishin V.Iu., Sobkin A.L., Osadchaia O.A. Disseminirovannyi i generalizovannyi tuberkulez legkikh i opportunisticheskie zabolevaniya u bolnykh na pozdnykh stadiakh VICH-infektsii s immunosupressiei. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2018; 96 (12): 68–70 (in Russian).]
- Мишин В.Ю., Мишина А.В., Эргешов А.Э. и др. Туберкулез органов дыхания, сочетанный с микобактериозом, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2019; 11 (2): 34–41. [Mishin V.Iu., Mishina A.V., Ergeshov A.E. et al. Tuberkulez organov dykhaniia, sochetannyy s mikobakteriozom, u bolnykh na pozdnykh stadiakh VICH-infektsii. VICH-infektsiia i immunosupressii. 2019; 11 (2): 34–41 (in Russian).]
- Мишина А.В., Мишин В.Ю., Собкин А.Л. Туберкулез и микобактериоз легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Туберкулез и болезни легких. 2019; 97 (12): 58–9. [Mishina A.V., Mishin V.Iu., Sobkin A.L. Tuberkulez i mikobakterioz legkikh u bolnykh na pozdnykh stadiakh VICH-infektsii. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2019; 97 (12): 58–9 (in Russian).]
- Мишин В.Ю., Мишина А.В., Эргешов А.Э. и др. Особенности клиники и диагностики сочетания туберкулеза и микобактериоза легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. VIII Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров. Тезисы докладов. СПб, 2019; с. 201–3. [Mishin V.Iu., Mishina A.V., Ergeshov A.E. et al. Osobennosti kliniki i diagnostiki sochetaniia tuberkuleza i mikobakterioza legkikh u bolnykh na pozdnykh stadiakh VICH-infektsii. VIII Kongress Natsional'noi Assotsiatsii ftiziatrov. Tezisy dokladov. SPb, 2019; s. 201–3 (in Russian).]
- Мишин В.Ю., Мишина А.В., Эргешов А.Э. и др. Особенности клиники и диагностики сочетания туберкулеза и внебольничной пневмонии у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Тезисы докладов. VIII Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров. СПб, 2019; с. 203–5. [Mishin V.Iu., Mishina A.V., Ergeshov A.E. et al. Osobennosti kliniki i diagnostiki sochetaniia tuberkuleza i vnebol'nichnoi pnevmonii u bolnykh na pozdnykh stadiakh VICH-infektsii. Tezisy dokladov. VIII Kongress Natsional'noi Assotsiatsii ftiziatrov. SPb, 2019; s. 203–5 (in Russian).]
- Мишин В.Ю., Мишина А.В., Эргешов А.Э. и др. Особенности клиники и диагностики сочетания туберкулеза и внутрибольничной пневмонии у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. VIII Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров. Тезисы докладов. СПб, 2019; с. 205–7. [Mishin V.Iu., Mishina A.V., Ergeshov A.E. et al. Osobennosti kliniki i diagnostiki sochetaniia tuberkuleza i vnutribol'nichnoi pnevmonii u bolnykh na pozdnykh stadiakh VICH-infektsii. VIII Kongress Natsional'noi Assotsiatsii ftiziatrov. Tezisy dokladov. SPb, 2019; s. 205–7 (in Russian).]
- Мишина А.В., Мишин В.Ю., Эргешов А.Э. и др. Особенности клиники и диагностики сочетания туберкулеза и пневмоцистной пневмонии у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. VIII Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров. Тезисы докладов. СПб, 2019; с. 207–9. [Mishina A.V., Mishin V.Iu., Ergeshov A.E. et al. Osobennosti kliniki i diagnostiki sochetaniia tuberkuleza i pnevmotsistnoi pnevmonii u bolnykh na pozdnykh stadiakh VICH-infektsii. VIII Kongress Natsional'noi Assotsiatsii ftiziatrov. Tezisy dokladov. SPb, 2019; s. 207–9 (in Russian).]
- Мишина А.В., Мишин В.Ю., Эргешов А.Э. и др. Особенности клиники и диагностики сочетания туберкулеза и кандидоза легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. VIII Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров. Тезисы докладов. СПб, 2019; с. 209–11. [Mishina A.V., Mishin V.Iu., Ergeshov A.E. et al. Osobennosti kliniki i diagnostiki sochetaniia tuberkuleza i kandidoza legkikh u bolnykh na pozdnykh stadiakh VICH-infektsii. VIII Kongress Natsional'noi Assotsiatsii ftiziatrov. Tezisy dokladov. SPb, 2019; s. 209–11 (in Russian).]
- Мишина А.В., Мишин В.Ю., Эргешов А.Э. и др. Особенности клиники и диагностики сочетания туберкулеза и вирусной инфекции у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. VIII Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров. Тезисы докладов. СПб, 2019; с. 211–2. [Mishina A.V., Mishin V.Iu., Ergeshov A.E. et al. Osobennosti kliniki i diagnostiki sochetaniia tuberkuleza i virusnoi infektsii u bolnykh na pozdnykh stadiakh VICH-infektsii. VIII Kongress Natsional'noi Assotsiatsii ftiziatrov. Tezisy dokladov. SPb, 2019; s. 211–2 (in Russian).]
- Мишин В.Ю., Мишина А.В., Эргешов А.Э. и др. Сочетание туберкулеза и микобактериоза легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Вестн. ЦНИИТ (CTRI Bulletin). 2019; 2: 26–34. [Mishin V.Iu., Mishina A.V., Ergeshov A.E. et al. Sochetanie tuberkuleza i mikobakterioza legkikh u bolnykh na pozdnykh stadiakh VICH-infektsii. Vestn. TsNIIT (CTRI Bulletin). 2019; 2: 26–34 (in Russian).]
- Мишин В.Ю., Мишина А.В., Эргешов А.Э., Романов В.В. Диссеминированные поражения легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммуносупрессией. Вестн. ЦНИИТ (CTRI Bulletin). 2019; 4: с. 14–29. [Mishin V.Iu., Mishina A.V., Ergeshov A.E., Romanov V.V. Disseminirovannye porazheniya legkikh u bolnykh na pozdnykh stadiakh VICH-infektsii s immunosupressiei. Vestn. TsNIIT (CTRI Bulletin). 2019; 4: s. 14–29 (in Russian).]

29. Мишин В.Ю., Мишина А.В. Туберкулез и ВИЧ-инфекции: особенности клиники и диагностики. Болезни органов дыхания (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2019; 17–22. [Mishin V.Yu., Mishina A.V. Tuberculosis and HIV infection: clinical features and diagnosis sticks. Respiratory Organs Diseases Respiratory Organs Diseases (Suppl. Consilium Medicum). 2019; 17–22 (in Russian).]
30. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации. Под ред. В.В. Покровского. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [VICH-infektsiia i SPID. Clinical recommendations. Pod red. V.V. Pokrovskogo. 4-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian).]
31. Инфекционные болезни: национальное руководство. Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [Infectious diseases: national guidelines. Pod red. N.D. Iushchuka, Yu.Ya. Vengerova. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian).]
32. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA et al. ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee, American Thoracic Society, Infectious Disease Society of America. 2007. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 367–416.
33. British Thoracic Society (BTS) for guidelines for the management of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). Thorax. 2017.
34. Шульгина М.В., Нарвская О.В., Мокроусов И.В., Васильева И.А. Патогенные и условно-патогенные микобактерии. М.: НЬЮ-ТЕРРА. [Shul'gina M.V., Narvskaia O.V., Mokrousov I.V., Vasil'eva I.A. Pathogenic and opportunistic mycobacteria. Moscow: N'Yu-TERRA (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Мишина Анастасия Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», ГКУЗ «ТКБ №3 им. проф. Г.А. Захарьина». E-mail: av.mishina@yandex.ru

Мишин Владимир Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», ГКУЗ «ТКБ №3 им. проф. Г.А. Захарьина». E-mail: mishin.vy@mail.ru

Эргешов Атаджан Эргешович – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ ЦНИИТ. E-mail: cniit@ctri.ru

Собкин Александр Лазаревич – канд. мед. наук, глав. врач ГКУЗ «ТКБ №3 им. проф. Г.А. Захарьина». E-mail: Tkb_3@mail.ru

Романов Владимир Викторович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. фтизиатрии ФГБНУ ЦНИИТ. E-mail: romanov-vladimir.nkj@yandex.ru

Кононец Александр Семенович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пенитенциарной медицины ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: 79680260975@yandex.ru

Anastasiia V. Mishina – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Zakharyin Tuberculosis Clinical Hospital №3

Vladimir Yu. Mishin – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Zakharyin Tuberculosis Clinical Hospital №3, Central Research Institute of Tuberculosis. E-mail: mishin.vy@mail.ru

Atadzhan E. Ergeshov – D. Sci. (Med.), Prof., Central Research Institute of Tuberculosis. E-mail: cniit@ctri.ru

Aleksandr L. Sobkin – Cand. Sci. (Med.), Zakharyin Tuberculosis Clinical Hospital №3. E-mail: Tkb_3@mail.ru

Vladimir V. Romanov – D. Sci. (Med.), Prof., Central Research Institute of Tuberculosis. E-mail: romanov-vladimir.nkj@yandex.ru

Aleksandr S. Kononets – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: 79680260975@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.11.2020

Сочетание туберкулеза легких и интерстициального заболевания легких у одного пациента

Г.М. Куклина[✉], Н.Н. Макарьянц, Е.И. Шмелев

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия
✉kgm74@mail.ru

Аннотация

В данной статье представлена проблема диагностики двух сосуществующих заболеваний легких (туберкулеза легких и интерстициальной болезни легких) у москвички 53 лет без хронических заболеваний. Показан тяжелый путь диагностических мероприятий, который пришлось пройти: неоднократные бронхологические исследования, дважды перенесенные видеоторакоскопические биопсии легких.

Ключевые слова: туберкулез, интерстициальное заболевание легких, VATS-резекция легкого.

Для цитирования: Куклина Г.М., Макарьянц Н.Н., Шмелев Е.И. Сочетание туберкулеза легких и интерстициального заболевания легких у одного пациента. Consilium Medicum. 2020 (22); 11: 87–90. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200401

Clinical Case

Combination of pulmonary tuberculosis and interstitial lung disease in the same patient

Galina M. Kuklina[✉], Evgenii I. Shmelev, Natalia N. Makar'iants

Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia
✉kgm74@mail.ru

Annotation

This article presents the issue of diagnosis of two coexisting lung diseases (pulmonary tuberculosis and interstitial lung disease) in a 53-year-old muscovite without chronic diseases. The hard way of diagnostic procedures, which had to go through, is shown: repeated bronchological examination, two videothoracoscopic lung biopsies.

Key words: tuberculosis, interstitial lung disease, VATS-lung resection.

For citation: Kuklina G.M., Makar'iants N.N., Shmelev E.I. Combination of pulmonary tuberculosis and interstitial lung disease in the same patient. Consilium Medicum. 2020 (22); 11: 87–90. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200401

Диссеминированные заболевания легких разной природы часто являются источником диагностических ошибок в клинической пульмонологии из-за стертости и неспецифичности клинических проявлений, отсутствия четких патогномичных симптомов, однородных изменений при классическом рентгенологическом исследовании [1].

Диссеминированный туберкулез легких может протекать бессимптомно или со скудными клиническими проявлениями, из-за этого заболевания часто выявляют при профилактическом флюорографическом исследовании [2].

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), или диффузные паренхиматозные заболевания легких, – это большая группа болезней легких, представленная разнородными нозологическими формами, при которых поражается легочный интерстиций [3].

Американское торакальное общество и Европейское респираторное общество выделяют следующие клинко-морфологические характеристики идиопатической интерстициальной пневмонии (ИП):

- идиопатический легочный фиброз (ИЛФ);
- неспецифическая ИП;
- респираторный бронхиолит с ИЗЛ;
- десквамативная ИП;
- криптогенная организующая пневмония;
- острая ИП;
- идиопатическая лимфоцитарная ИП;
- идиопатический плевропаренхимальный фиброэластоз;
- неклассифицируемые идиопатические ИП [4, 5].

Известно, что распространенность ИЛФ в США составляет в среднем 14,0 на 100 тыс., а заболеваемость – 6,8 на 100 тыс. населения. В Великобритании заболеваемость ИЛФ составляет в среднем 4,6 на 100 тыс. Таким образом, ИЛФ не относится к редким заболеваниям. С возрастом число пациентов увеличивается [4].

Диагностический алгоритм при работе с больными ИЗЛ предполагает мультидисциплинарный комплексный подход

с участием клинициста, рентгенолога, хирурга и патоморфолога. В случае ранней диагностики ИЗЛ повышается эффективность лечения, при этом предотвращается большое число ятрогений [6, 7]. В настоящее время во фтизиатрии для диагностики туберкулеза широко используется иммунологический кожный тест, разработанный на основе специфических для *Mycobacterium tuberculosis* белков: ESAT-6 и CFP-10, продуцируемых генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* (проба с аллергеном туберкулезных рекомбинантным – Диаскинтест), доказавший свою высокую эффективность как в клинических исследованиях, так и в клинической практике [8–10]. Чувствительность и специфичность теста находятся в доверительном интервале от 98 до 100%. Однако у взрослых пациентов с выраженными диссеминированными процессами, особенно если речь идет о сочетанной с аутоиммунными процессами патологии, кожные пробы могут давать отрицательный результат. Это обусловлено общей анергией макроорганизма на фоне иммунодефицитного состояния [11]. Для исключения диагноза туберкулеза неопределимую важность представляет микробиологическое исследование. Но при малых клинических проявлениях или бессимптомном течении заболевания, как правило, единственным способом верифицировать диагноз остается биопсия легкого и/или лимфатических узлов средостения, выполняемая хирургически либо эндоскопически [4].

Учитывая изложенное, сочетание двух заболеваний (туберкулеза и ИЗЛ) у одного пациента увеличивает трудности, с которыми сталкиваются врачи при дифференциальной диагностике данных заболеваний.

Клинический случай

Женщина 53 лет, москвичка, медицинский представитель фармацевтической компании, поступила в Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза в июле 2017 г. с диссеминацией в легких неясного генеза. Паци-

ентка в течение последних 2 лет проходила флюорографическое исследование легких – изменений найдено не было. С февраля 2017 г. имела контакт с больным туберкулезом мужем, в связи с чем проведена компьютерная томография (КТ) легких, где выявлена диссеминация в легких с обеих сторон (рис. 1).

Состояние при поступлении удовлетворительное. Жалоб не предъявляет.

Гемограмма, функция внешнего дыхания (ФВД), биохимические показатели, анализ мочи, электрокардиограмма – в норме. Проба Манту отрицательная. Диаскинтест отрицательный. Пациентке была проведена диагностическая бронхоскопия. В материале бронхоальвеолярного лаважа микобактерия туберкулеза (МБТ) и ДНК МБТ не обнаружены. Из-за отсутствия каких-либо признаков заболевания (отрицательные туберкулиновые пробы и Диаскинтест, отсутствие данных в пользу туберкулеза при бронхологическом обследовании) пациентке была предложена диагностическая операция. Таким образом, 11.09.2017 пациентке была выполнена видеоассистированная торакоскопия – VATC-резекция S2 справа.

Неспецифическая флора из биоптата легкого роста не дала. При цитологическом исследовании интраоперационного материала отмечалась нейтрофильная и лимфоидная инфильтрация с формированием гранул с некрозом. Кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) в материале не обнаружены. Заключение: по цитологической картине больше соответствует туберкулезу. Гистологически отмечались специфические туберкулезные гранулемы с казеозным некрозом в центре, эпителиоидными гигантскими многоядерными клетками Пирогова–Ланганса. ДНК МБТ обнаружена методом полимеразной цепной реакции в операционном материале. При исследовании лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* по выявлению мутаций в геноме МТВС тест-системой «Синтол» от 13.09.2017 чувствительность сохранена к рифампицину и фторхинолонам, устойчивость к изониазиду.

В операционном материале КУМ не обнаружены методом люминесцентной микроскопии. Рост микобактерии туберкулезного комплекса выявлен методом посева на жидкую питательную среду в системе VASTEC MGIT 960 от 04.10.2017. При исследовании лекарственной чувствительности культуры МБТ в системе VASTEC MGIT 960 выявлена устойчивость к изониазиду.

Чувствительность сохранена к рифампицину, этамбутолу, пипразинамиду, этионамиду, амикацину, капреомицину, левофлоксацину.

На основании данных микробиологического и гистологического исследований пациентке был установлен клинический диагноз: диссеминированный туберкулез легких; МБТ(-); состояние после VATC-резекции S2 справа от 11.09.2017; устойчивость к изониазиду.

Проводилась противотуберкулезная химиотерапия с учетом данных полученной устойчивости амикацином, пипразинамидом, рифампицином, протионамидом, левофлоксацином (Таваник) с удовлетворительной переносимостью в течение 2 мес. При контроле на КТ органов грудной клетки – ОГК (рис. 2) от декабря 2017 г. значимой динамики не отмечалось, в связи с чем пациентке к лечению был добавлен Метипред 8 мг/сут для улучшения рассасывания явлений «матового стекла» в легких. Противотуберкулезная химиотерапия была продолжена в прежнем объеме в течение последующих 2 мес.

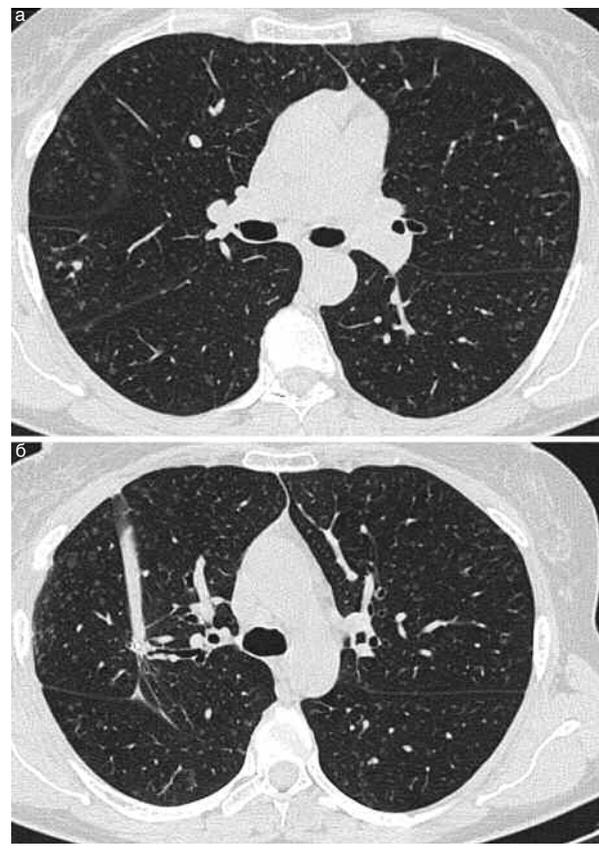
При контроле на КТ ОГК (рис. 3) от февраля 2018 г. отмечалось незначительное нарастание очагов «матового стекла» и очаговой диссеминации. При этом клинические и лабораторные показатели пациентки никак не изменились. Жалоб у пациентки нет, гемограмма, биохимические показатели, ФВД остаются в пределах нормы.

Ретроспективно был проведен анализ рентгенологической документации и выявлено, что у пациентки при VATC-

Рис. 1. КТ ОГК от 25.07.2017: диссеминация.



Рис. 2. КТ ОГК, контроль: а – от 27.07.2017; б – 07.12.2017.



операции была проведена резекция сегмента S2 из верхней доли правого легкого, где находился комплекс из плотных

Рис. 3. КТ ОГК, контроль: а – от 07.12.2017; б – 06.02.2018.

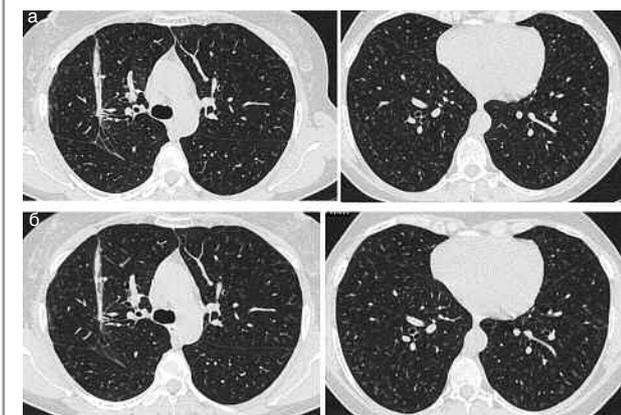
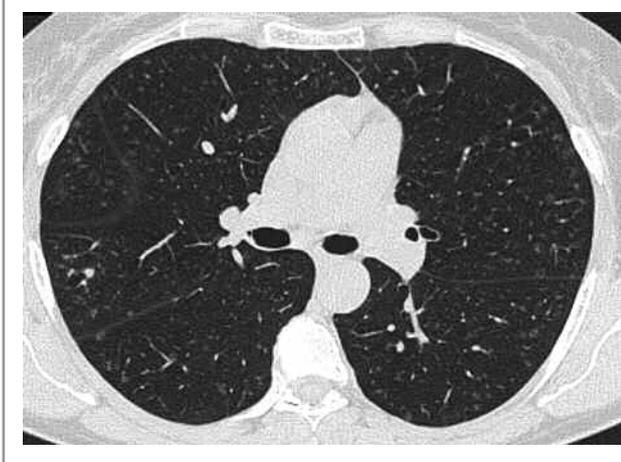


Рис. 4. КТ ОГК плотных очагов от 11.08.2017.



очагов, наиболее похожих на туберкулезные изменения (рис. 4). Таким образом, у пациентки предположено наличие двух заболеваний: очагового туберкулеза легкого и диссеминации неясной этиологии.

В дифференциально-диагностический ряд были включены следующие заболевания: аденокарцинома, васкулит, гиперчувствительный пневмонит. Для верификации диагноза повторно была выполнена диагностическая бронхоскопия 09.02.2018. В материале бронхоальвеолярного лаважа МБТ и ДНК МБТ не обнаружены.

Цитологические и гистологические данные чресbronхиальной биопсии легкого неспецифичны. Также были пересмотрены препараты операционного материала от 11.09.2017 – картина гранулематозного воспаления по туберкулезному типу. Для исключения васкулита пациентка сдала кровь на антитела к цитоплазме нейтрофилов (anti-neutrophil cytoplasmic antibody – ANCA) – результат отрицательный, а также антитела к базальной мембране клубочков IgG, результат отрицательный. Данные пересмотра препаратов онкологами-морфологами в пользу онкологии являются неинформативными, рекомендована VATS-резекция легкого. Пациентке 13.03.2018 проведена VATS слева, резекция части S4–5, S6.

Визуально определяется диссеминация по всей легочной ткани. В S4–5, S6 определяется конгломерат белесоватых мягко-эластичных очагов диаметром до 0,7 см. ДНК МБТ методом полимеразной цепной реакции от 14.03.2018 в операционном материале не обнаружена. В операционном материале методом люминесцентной микроскопии КУМ не обнаружены. Неспецифическая флора из биоптата легкого роста не дала. При цитологическом исследовании интра-

операционного материала в препаратах на фоне эритроцитов отмечались клетки альвеолярного и бронхиального эпителия с наличием лимфоцитарной инфильтрации, единичные небольшие участки фиброза. Гистологически в препаратах определялась легочная ткань со множественными очагами интерстициального фиброза, сочетающимися с поражением терминальных и респираторных бронхиол, а также очагов атипичной аденоматозной гиперплазии. Особенность очагов в мозаичности образования фокусов плоскоклеточной метаплазии и сфероидных структур. Кроме того, обнаруживаются очаги уплотнения, ателектаза и поля обструктивной эмфиземы легких. В мелких бронхах также картина хронического воспаления.

Заключение. Изменения по типу обычной ИП с атипичной аденоматозной гиперплазией. Учитывая наличие по данным гистологического исследования ИЗЛ, препараты были отданы на пересмотр морфологам в ведущие учреждения Москвы.

Консультация по образцам препаратов 1. Легочная ткань с множественными специфическими туберкулезными гранулемами с казеозным некрозом в центре, эпителиоидными гигантскими многоядерными клетками Пирогова–Ланганса и лимфоидными элементами по периферии. Гранулемы располагаются по ходу лимфатических коллекторов, в периваскулярной ткани, а также в стенках бронхов, бронхиол и в зонах бронхиолоальвеолярного перехода.

Заключение. Диссеминированный активный туберкулезный процесс в легких. Особенностью данного туберкулезного процесса в легких является очаговый выраженный интерстициальный процесс с лимфогистиоцитарными инфильтратами и васкулитами, что может рассматриваться в рамках туберкулезного процесса.

Консультация по образцам препаратов 2. Легочная ткань мозаично изменена. Очаги поражения располагаются субплеврально, а также по ходу терминальных бронхиол и прилежащих альвеол. Имеется чередование очагов интерстициального фиброза с фибробластическими фокусами и пролиферацией кубического и цилиндрического эпителия бронхиол и альвеол, а также очагов иррегулярной эмфиземы. В зонах бронхиолоальвеолярного перехода, а также в виде очагов обнаруживается интерстициальное фиброзирование. Интерстиций неравномерно склерозирован и инфильтрирован лимфоплазмноклеточными элементами. Плевра склерозирована, неравномерно инфильтрирована лимфоплазмноклеточными элементами.

Также пациентке было выполнено иммуногистохимическое обследование препаратов. Обнаружен виментин в очаговых пролифератах из фибробластических элементов в зонах бронхиолоальвеолярного перехода и в виде очагов интерстициального фиброирования в альвеолах, кроме того, маркер обнаруживается в стромальной ткани легкого. Гладкомышечный актин выявлялся в стенках сосудов, бронхиол и бронхов. Панцитокератины выявлены в эпителии бронхиол и бронхов. В соответствии с этим исследованием дано следующее заключение: интерстициальный фиброз легкого в исходе излеченного туберкулеза легких с формированием фибробластических фокусов в зоне бронхиолоальвеолярного перехода, что напоминает обычную ИП.

Морфологическое заключение: обычная ИП не коррелирует с клинико-лабораторными данными, полученными в результате проведенного комплексного обследования пациентки – у пациентки отсутствуют жалобы, быстрое прогрессирование заболевания, нормальные показатели ФВД, отсутствует крепитация в легких, изменения на КТ ОГК не характерны для данного заболевания.

Посттуберкулезный фиброз также вызывает сомнения, так как процесс прогрессирует, несмотря на проводимую противотуберкулезную химиотерапию с учетом данных устойчивости и чувствительности МБТ к препаратам.

Исходя из всего перечисленного проведенным консилиумом было решено расценить данный процесс в легких как ИЗЛ неустановленной этиологии. От лечения интерстициального заболевания на данный момент рекомендовано воздержаться. Следует продолжить динамическое наблюдение и противотуберкулезную химиотерапию в прежнем объеме.

Таким образом, полностью клинический диагноз стал звучать: «Очаговый туберкулез S2 правого легкого, состояние после ВАТС-резекции S2 справа по поводу очагового туберкулеза от 11.09.2017. Устойчивость к изониазиду. МБТ(-). Состояние после ВАТС слева, резекция части S4–5, S6 от 13.03.2018. ИЗЛ неуточненной природы. ДН 0».

Через полгода динамического наблюдения состояние пациентки сохраняется удовлетворительным. Жалоб она не предъявляет. На КТ ОГК без отчетливой динамики. Решено продолжить дальнейшее наблюдение.

Заключение

Данный случай показывает сосуществование двух легочных заболеваний у одного пациента и определяет трудности диагностики при, казалось бы, очевидных доказательствах наличия туберкулеза и второго заболевания легких.

Также даже при неоднократном бронхологическом исследовании, дважды перенесенных видеоторакоскопических биопсиях легких, объединении многих специалистов Москвы диагноз второго заболевания так и остается неясным, что говорит о том, что, даже объединив все усилия, не всегда удается определить сущность ИЗЛ, оставив заключение «ИЗЛ неустановленной природы».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Клинические рекомендации. Пульмонология. Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2014. [Clinical guidelines. Pulmonology. Ed. A.G. Chuchalin. Moscow, 2014 (in Russian).]
2. Круглов В.А., Широкова Е.Б. Диссеминация легких: трудный диагноз в пульмонологии. Вестн. семейной медицины. 2015; 1–2. [Kruglov V.A., Shirokova E.B. Lung dissemination: a difficult diagnosis in pulmonology. Vestn. family medicine. 2015; 1–2 (in Russian).]
3. Владимирова Е.Б., Шмелев Е.И., Степанян И.Э. и др. Интерстициальные изменения в легких: поиск причин (клиническое наблюдение). Пульмонология. 2018; 28 (4): 490–5. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-490-495
4. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL
5. Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188 (6): 733–48. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST
6. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких. Consilium Medicum. 2003; 5 (4): 176–81. [Shmelev E.I. Differential diagnosis of interstitial lung diseases. Consilium Medicum. 2003; 5 (4): 176–81 (in Russian).]
7. Шмелев Е.И. Что должен знать врач об интерстициальных болезнях легких. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2003; 3: 3–6. <https://cyberleninka.ru/article/n/cto-dolzhen-znat-vrach-ob-interstitsialnyh-boleznyah-legkih> [Shmelev E.I. Chto dolzhen znat' vrach ob interstitsial'nykh bolezniakh legkikh. Atmosfera. Pul'monologija i allergologija. 2003; 3: 3–6. <https://cyberleninka.ru/article/n/cto-dolzhen-znat-vrach-ob-interstitsialnyh-boleznyah-legkih>]
8. Старшинова А.А., Кудлай Д.А., Довгалюк И.Ф. и др. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации. Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. 2019; 98 (4): 229–35. [Starshinova A.A., Kudlai D.A., Dovgaliuk I.F. et al. Effektivnost' primeneniya novykh metodov immunodiagnostiki tuberkuleznoj infektsii v Rossijskoi Federatsii. Peditriia. Zhurn. im. G.N. Speranskogo. 2019; 98 (4): 229–35 (in Russian).]
9. Shovkun LA, Aksenova VA, Kudlai DA, Sarychev AM. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Eur Respir J (Suppl) 2018; 52 (S62): PAT2733.
10. Слогоцкая Л.В., Синицын М.В., Кудлай Д.А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2019; 97 (11): 46–58. [Slogotskaia L.V., Sinitsyn M.V., Kudlai D.A. Vozmozhnosti immunologicheskikh testov v diagnostike latentnoi tuberkuleznoj infektsii i tuberkuleza. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2019; 97 (11): 46–58 (in Russian).]
11. Киселев В.И., Барановский П.М., Рудых И.В. и др. Клинические исследования нового кожного теста Диаскинтест® для диагностики туберкулеза. Проблемы туберкулеза. 2009; 2: 1–8. [Kiselev V.I., Baranovskii P.M., Rudykh I.V. et al. Klinicheskie issledovaniia novogo kozhnogo testa Diaskintest® dlia diagnostiki tuberkuleza. Problemy tuberkuleza. 2009; 2: 1–8 (in Russian).]
12. Сивкозов И.В., Шмелев Е.И., Ловчева О.В. Трудности дифференциальной диагностики диссеминированных процессов в легких. Мед. совет. 2013; 11: 58–61. [Sivokozov I.V., Shmelev E.I., Lovcheva O.V. Trudnosti differentsial'noi diagnostiki disseminirovannykh protsessov v legkikh. Med. sovet. 2013; 11: 58–61 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Куклина Галина Михайловна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ. E-mail: kgm74@mail.ru

Шмелев Евгений Иванович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ, засл. деят. науки РФ. E-mail: eishmelev@mail.ru

Макарянц Наталья Николаевна – д-р мед. наук, зав. 2-м терапевтическим отд-нием ФГБНУ ЦНИИТ. E-mail: roman4000@yandex.ru

Galina M. Kuklina – Cand. Sci. (Med.), Central Research Institute of Tuberculosis. E-mail: kgm74@mail.ru

Evgenii I. Shmelev – D. Sci. (Med.), Prof., Central Research Institute of Tuberculosis. E-mail: eishmelev@mail.ru

Natalia N. Makar'iants – D. Sci. (Med.), Central Research Institute of Tuberculosis. E-mail: roman4000@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.11.2020

ФГБУ «ГЛАВНЫЙ ВОЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ГОСПИТАЛЬ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО» МИНОБОРОНЫ РОССИИ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МОСКВА, 2020

Методические и нормативные материалы

Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре.

Методические рекомендации

А.А. Зайцев, С.А. Чернов, В.В. Стец, М.Б. Паценко, О.И. Кудряшов, В.А. Чернецов, Е.В. Крюков

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

Аннотация

Методические рекомендации посвящены вопросам практической работы по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19. Целью создания данного документа явилась необходимость выработки единого подхода в организации помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в военных стационарах с позиций практического опыта специалистов госпиталя, требований национальных рекомендаций. Наиболее важные рекомендации касаются вопросов правильного понимания заболевания, алгоритмов действий врачебного персонала и режимов фармакотерапии пациентов с коронавирусной инфекцией.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, фармакотерапия, алгоритмы работы, клинические рекомендации.

Для цитирования: Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В. и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 91–97. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200520

Standards of specialized medical care

Algorithms for the management of patients with a new coronavirus COVID-19 infection in a hospital. Guidelines

Andrei A. Zaitsev, Sergei A. Chernov, Valerii V. Stets, Mikhail B. Patsenko, Oleg I. Kudriashov,
Vladimir A. Chernetsov, Evgenii V. Kriukov

Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

The guide is devoted to issues of practice on diagnosis and treatment of the new coronavirus COVID-19 infection. The purpose of creating this document was the need to develop a unified approach to providing care to patients with the new coronavirus COVID-19 infection in military hospitals in terms of the practical experience of hospital specialists, the requirements of national guidelines. The most important recommendations concern the issues of correct understanding of the disease, algorithms for actions of medical personnel and pharmacotherapy regimens for patients with coronavirus infection.

Key words: new coronavirus COVID-19, pharmacotherapy, algorithms for actions, clinical guidelines.

For citation: Zaitsev A.A., Chernov S.A., Stets V.V. et al. Algorithms for the management of patients with a new coronavirus COVID-19 infection in a hospital. Guidelines. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 91–97. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200520

АД – артериальное давление
ГКС – глюкокортикостероиды
ДН – дыхательная недостаточность
ИЛ – интерлейкин
КТ – компьютерная томография
НМГ – низкомолекулярный гепарин

ОГК – органы грудной клетки
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной
терапии
ПКТ – прокальцитонин
СРБ – С-реактивный белок

Общая информация

Основным источником коронавирусной инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания. Пути передачи инфекции: воздушно-капельный (при кашле, чихании, разговоре), воздушно-пылевой и контактный. Факторы передачи: воздух, пищевые продукты и предметы обихода.

Инкубационный период составляет от 2 до 14 сут, в среднем 5 дней. Для COVID-19 в разгаре заболевания характерно наличие клинических синдромов острой респираторной вирусной инфекции.

В начальном периоде (1–8-е сутки) наиболее частыми симптомами и синдромами являются:

- выраженная слабость и ломота в теле (60–90%);
- разлитая головная боль (до 60%);
- гастроэнтерит (до 15%);
- аносмия и дисгевзия (до 25%);
- субфебрильная лихорадка (до 50%).

В период разгара (8–15-е сутки) характерно наличие клинических симптомов острой респираторной вирусной инфекции верхних и/или нижних дыхательных путей:

- повышение температуры тела более 38,5°C (20–90%);
- кашель (сухой) – 53–80%;
- одышка (10–55%);
- повышенная утомляемость (44–50%).

Гипоксемия (снижение SpO₂<90%) развивается более чем у 30% пациентов. Средний возраст больных в провинции Ухань составлял около 41 года, наиболее тяжелые формы развивались у пациентов пожилого возраста (60 и более лет) и страдающих коморбидной патологией. В России подавляющее число заболевших – лица моложе 65 лет.

Наиболее часто у больных COVID-19 отмечены следующие сопутствующие заболевания: сахарный диабет – 20%, артериальная гипертензия – 15% и другие сердечно-сосудистые заболевания – 15%.

Легкое течение COVID-19 наблюдается у 80% больных, среднетяжелое – в 15% (поражение респираторных отделов легких), крайне тяжелое – 5%.

ные термины (вирусное поражение легких, вирусный пневмонит или интерстициопатия) сподвигнут практического врача к правильной оценке ситуации, в том числе к назначению, при наличии показаний противовоспалительной терапии (глюкокортикостероиды – ГКС и др.).

В числе биологических маркеров COVID-19 фигурируют лейкопения – 33,7%, лимфопения – 82,1%, тромбоцитопения – 36,2%, повышение лактатдегидрогеназы более 250 У/л – 41,5%, высокие концентрации D-димера, ферритина.

С-реактивный белок (СРБ) является основным лабораторным маркером активности системного процесса, инициируемого вирусом SARS-CoV-2. Его повышение становится основанием для привлечения противовоспалительной терапии (ГКС, тоцилизумаб).

При ведении пациента с COVID-19 необходимо мониторировать оба показателя: СРБ и ПКТ.

Прокальцитонин (ПКТ) при коронавирусной инфекции с поражением респираторных отделов легких находится в пределах референсных значений. Повышение ПКТ свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции и коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при бактериальных осложнениях.

Поэтому при ведении пациента с COVID-19 необходимо мониторировать оба показателя: СРБ и ПКТ.

С практической точки зрения наиболее важно пациентам с подозрением на коронавирусную инфекцию выполнять компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК). Изменения на КТ наблюдаются у 76% больных (изменения по типу «матового стекла» – 50%, односторонние инфильтраты – 37,2%, двухсторонние инфильтраты – 46%, интерстициальные изменения – 13,6%). При КТ основными типичными проявлениями вирусной пневмонии COVID-19 являются: многочисленные уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» преимущественно округлой формы различной протяженности с или без консолидации с утолщением септ или без; периферической, мультилобарной локализации. Нехарактерные признаки: уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» центральной и прикорневой локализации, единичные солидные узелки, наличие кавитаций, плевральный выпот, лимфоаденопатия. Для оценки тяжести COVID-19 по данным КТ используется шкала, основанная на визуальной оценке примерного объема уплотненной легочной ткани в обоих легких:

- отсутствие характерных проявлений (КТ-0);
- минимальный объем/распространенность менее 25% объема легких (КТ-1);
- средний объем/распространенность 25–50% объема легких (КТ-2);
- значительный объем/распространенность 50–75% объема легких (КТ-3);
- критический объем/распространенность более 75% объема легких (КТ-4).

Клинические варианты и осложнения COVID-19

Клинические варианты и осложнения COVID-19:

- инаппарантная;
- острая респираторная вирусная инфекция легкого течения;

Термин «вирусное поражение легких» (вирусный пневмонит, вирусная интерстициопатия) является более правильным. Это должно быть отражено в диагнозе.

Наиболее тяжелое течение коронавирусной инфекции наблюдается также у пациентов с ожирением, сахарным диабетом, артериальной гипертензией.

В отношении определения поражения легких при COVID-19 стоит отметить, что, на наш взгляд, термин «пневмония» совершенно не отражает морфологию, клинко-рентгенологические признаки патологического процесса, наблюдаемого при вирусассоциированном поражении легких при COVID-19.

Более правильным является термин «вирусное поражение легких» (вирусный пневмонит, вирусная интерстициопатия), что и должно быть отражено в диагнозе.

Данный факт имеет важное практическое значение, так как термин «пневмония» нередко заставляет врача ошибочно назначать антимикробную терапию при отсутствии объективных признаков присоединения бактериальной инфекции. Напротив, вышеозначен-

- вирусное поражение легких без дыхательной недостаточности;
- вирусное поражение легких с дыхательной недостаточностью.

По наличию осложнений:

- с осложнениями (острый респираторный дистресс-синдром – ОРДС, сепсис, септический шок, тромбоз артерий, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и др.).

Примеры формулировки диагноза:

1. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелая форма. Двустороннее вирусное поражение легких (КТ-2).
2. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (вероятная), тяжелая форма. Двустороннее вирусное поражение легких (КТ-3), ОРДС, острая дыхательная недостаточность.

Кодировка:

U07.1 – Коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием).

U07.2 – Коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19, вирус не идентифицирован (COVID-19 диагностируется клинически или эпидемиологически, лабораторные данные неубедительны или недоступны).

Лечение пациентов с COVID-19

Этиотропная терапия

Препаратами, обладающими активностью в отношении вируса SARS-CoV-2, являются фавипиравир и рамдесивир. Этиотропная терапия новой коронавирусной инфекции наиболее целесообразна в фазу репликации вируса – в первые 5 сут заболевания, у пациентов с факторами риска тяжелого течения COVID-19. Фавипиравир доступен в таблетках по 200 мг (для пациентов массой тела менее 75 кг по 1600 мг 2 раза в сутки в 1-й день, далее по 600 мг 2 раза в сутки в течение 9 дней; для пациентов с массой тела от 75 до 90 кг по 2000 мг 2 раза в сутки в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза в сутки в течение 9 дней; для пациентов с массой тела более 90 кг по 2400 мг 2 раза в сутки в 1-й день, далее по 1000 мг 2 раза в сутки в течение 9 дней).

Низкомолекулярные гепарины

Назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в лечебных дозах показано ВСЕМ госпитализированным пациентам с поражением легких (при отсутствии противопоказаний – продолжающееся кровотечение, снижение количества тромбоцитов ниже $25 \times 10^9/\text{л}$, первичное нарушение гемостаза). В случае недоступности НМГ возможно использование нефракционированного гепарина. При отсутствии возможностей к применению НМГ могут использоваться пероральные антикоагулянты – апиксабан 5–10 мг/сут и ривароксабан 15–20 мг/сут.

Глюкокортикостероиды

ГКС являются препаратами первого выбора для противовоспалительного лечения пациентов с признаками «цитокинового шторма».

Для лечения COVID-19 легких форм использовать ГКС не рекомендуется.

Показанием для применения ГКС является сохраняющаяся лихорадка выше 38°C в течение 3–5 дней

Алгоритм действий врача при приеме пациента с COVID-19

Пациент госпитализируется, минуя приемное отделение (осматривается в «красной зоне» дежурным врачом инфекционного центра).

1. Жалобы, анамнез, осмотр.
2. Пульсоксиметрия.
3. Определение тяжести по шкале NEWS (Прил. 2):
 - 1–4 балла (низкий риск) – коечное отделение;
 - 5 и более баллов – вызов реаниматолога – решение о госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).
4. Общий анализ крови + лейкоцитарная формула.
5. Общий анализ мочи.
6. Биохимический анализ – СРБ, креатинин, АСТ, АЛТ, креатинфосфокиназа, глюкоза, электролиты – К, Na, определение ПКТ, ферритина, D-димера при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19.
7. ЭКГ.
8. КТ ОГК (если не выполнено на предыдущем этапе).
9. ПЦР на COVID-19 (если не выполнено на предыдущем этапе).
10. Ингаляции увлажненным O_2 с потоком 5 л/мин и выше при $\text{SpO}_2 \leq 93\%$.
11. Назначение НМГ (Прил. 1).
12. Назначение противовоспалительной терапии (Прил. 3).
13. Объяснить пациенту необходимость находиться в положении на животе не менее 4 ч (прон-позиция). Методология: пациента следует положить на живот, предварительно поместив валики под грудную клетку и таз с таким расчетом, чтобы живот не оказывал избыточного давления на диафрагму.

Примечание:

При ведении больного обращать внимание на выраженность гастроинтестинального синдрома (диарея, рвота), проводить мониторинг электролитов и принимать меры по коррекции водно-электролитных нарушений (Регидрон и др.).

При наличии показаний назначение упреждающей противовоспалительной терапии (см. Прил. 3).

Показания для перевода в ОРИТ

Показания для перевода в ОРИТ (достаточно одного из критериев):

- частота дыхательных движений (ЧДД) $> 30/\text{мин}$;
- $\text{SpO}_2 \leq 93\%$ (на фоне инсuffляции O_2);
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ мм рт. ст.;
- прогрессирование изменений в легких по данным рентгенографии, КТ (нарастание объема поражения легочной ткани более чем на 50% через 24–48 ч);
- снижение уровня сознания;
- необходимость респираторной поддержки (неинвазивной и инвазивной вентиляции легких);
- нестабильная гемодинамика (систолическое АД < 90 мм рт. ст. или диастолическое АД < 60 мм рт. ст., потребность в вазопрессорных препаратах, диурез менее 20 мл/ч);
- синдром полиорганной недостаточности;
- qSOFA > 2 баллов;
- лактат артериальной крови > 2 ммоль.

Критерии выписки из стационара

- Нормотермия в течение 3 последовательных дней (температура менее 37,5°C);
- SpO₂ ≥ 96%;
- снижение уровня СРБ (в пределах нормальных значений или не более 20 мг/л);
- тенденция к регрессу изменений по результатам КТ – отсутствие новых зон, уменьшение изменений по объему. КТ ОГК не является обязательной процедурой перед выпиской и может быть рекомендована через 1–2 мес после выписки из стационара.

Пациенту после выписки необходимо соблюдать режим самоизоляции до получения двух последовательных отрицательных результатов ПЦР РНК COVID-19 (в том числе взятых при госпитализации).

Алгоритм наблюдения за больным дежурной медицинской сестры (в «красной зоне»)

1. Термометрия (утро, вечер).
2. Пульсоксиметрия (утро, обед, вечер, при ухудшении состояния больного).
3. Измерение АД (утро, вечер).
4. Контроль кратности стула каждые 24 ч, в случае диареи – каждые 8 ч.
5. Объем вводимой инфузионной терапии с занесением данных в карту наблюдения (за истекшие сутки).
6. Контроль выполнения пациентом прон-позиции.
7. Занесение данных о дате выполнения КТ ОГК в карту наблюдения.
8. Забор материала на COVID-19 (при указании врача). Занесение даты забора материала в карту наблюдения.
9. Выполнение врачебных назначений.

Незамедлительно сообщить дежурному врачу!

- В случае SpO₂ (пульсоксиметрия) менее 93%.
- ЧДД > 25 в минуту.
- Частота сердечных сокращений более 120 в минуту или менее 40 в минуту.
- Систolicкое АД < 90 мм рт. ст.
- В случае изменения уровня сознания (заторможенность, потеря сознания).
- Температура тела более 39,0°C или менее 35°C.

при наличии как минимум одного из следующих критериев:

- снижение SpO₂ ≤ 93% при дыхании атмосферным воздухом;
- СРБ > 50 мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза на 8–14-й дни заболевания;
- прогрессирующее поражение легких по результатам КТ;
- лимфоциты < 1 × 10⁹/л и/или < 15%;
- лейкоциты < 3,0 × 10⁹/л;
- ферритин крови > 500 нг/мл.

Применяются:

- метилпреднизолон в дозировке 500–1000 мг/сут внутривенно в течение 3 сут. У пациентов, требующих респираторной поддержки, после пульс-терапии возможен переход на пероральный прием метилпреднизолона 28–40 мг/сут (4 таблетки по 4 мг утром, 3 таблетки после обеда) до 10-го дня с последующим постепенным снижением дозировки (по 1 таблетке ежедневно начиная с обеденных) вплоть до полной отмены препарата

или

- дексаметазон 20–30 мг/сут внутривенно в течение 3–4 дней.

ГКС являются препаратами первого выбора для противовоспалительного лечения пациентов с признаками «цитокинового шторма».

Наш опыт показывает, что своевременное использование ГКС позволяет остановить процесс, «удержать» пациента на самом этапе – когда достаточным уровнем респираторной поддержки является оксигенотерапия с потоком 5–10 л/мин. На фоне применения ГКС нормализуется температура тела, снижается уровень СРБ, улучшаются показатели газообмена.

У пациентов с сохраняющимися массивными изменениями по данным КТ (участки консолидации, ретикулярные изменения) с дыхательной недостаточностью (эпизоды десатурации ниже 93% при физической нагрузке), требующей длительной оксигенотерапии, возможно применение метилпреднизолона per os в дозе 0,5 мг/кг в течение 2–3 нед с последующим снижением до полной отмены. По нашим клиническим наблюдениям данный подход демонстрирует улучшение показателей газообмена, повышение толерантности к физической нагрузке.

Таргетная терапия

Таргетную терапию ингибиторами интерлейкина – ИЛ-6 (тоцилизумабом или сарилумабом) или ИЛ-1β (канакинумабом) в комбинации с ГКС рекомендуется инициировать до развития тяжелого поражения легких с целью подавления «цитокинового шторма» и предотвращения развития полиорганной недостаточности.

Показаниями для назначения тоцилизумаба, сарилумаба и канакинумаба являются сочетание данных КТ ОГК [значительный объем поражения легочной паренхимы – более 50% (КТ-3–4) с двумя и более признаками]:

- снижение SpO₂;
- СРБ > 50 мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза на 8–14-й день заболевания;
- лихорадка > 38°C в течение 3 дней;
- число лейкоцитов < 3,0 × 10⁹/л;

- абсолютное число лимфоцитов $<1 \times 10^9/\text{л}$;
- уровень ферритина крови $>500 \text{ нг/мл}$;
- уровень ИЛ-6 $>40 \text{ пг/мл}$.

Противопоказания к назначению ингибиторов рецепторов ИЛ-6: сепсис, нейтропения менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения менее 50 тыс., повышение аспартат-аминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) более 5 норм, сопутствующие заболевания с прогнозируемым неблагоприятным исходом.

При среднетяжелой форме заболевания с целью подавления гипертрофии и предотвращения развития серьезных поражений легких и других органов, обусловленных COVID-19, можно рассматривать назначение ингибиторов ИЛ-6 олокизумаба и левилимаба.

Показаниями для назначения олокизумаба и левилимаба являются сочетание данных КТ ОГК (КТ-2–3 с двумя и более признаками):

- снижение SpO_2 ;
- СРБ $>30 \text{ мг/л}$;
- лихорадка $>38^\circ\text{C}$ в течение 3 дней и более;
- число лейкоцитов $<3,0 \times 10^9/\text{л}$;
- абсолютное число лимфоцитов $<1,0 \times 10^9/\text{л}$.

Антибактериальная терапия

COVID-19, как и любая другая вирусная инфекция, не является показанием для применения антибиотиков. В патогенезе поражения легких при COVID-19 лежат иммунные механизмы – синдром активации макрофагов с развитием «цитокинового шторма», на который антибактериальные препараты не оказывают воздействия.

Антибактериальная терапия назначается только при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции (повышение ПКТ $>0,5 \text{ нг/мл}$, появление гнойной мокроты, лейкоцитоз $>10 \times 10^9/\text{л}$ с увеличением числа палочкоядерных нейтрофилов более 10%).

Выбор антибиотиков и способ их введения осуществляются на основании тяжести состояния пациента, анализе факторов риска встречи с резистентными микроорганизмами (наличие сопутствующих заболеваний, предшествующий прием антибиотиков и др.), результатов микробиологической диагностики. С целью уменьшения нагрузки на медицинский персо-

нал целесообразно использовать пероральные формы антимикробных препаратов, ступенчатую терапию.

Антибактериальная терапия назначается только при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции (повышение ПКТ более $0,5 \text{ нг/мл}$, появление гнойной мокроты, лейкоцитоз более $10 \times 10^9/\text{л}$ с увеличением числа палочкоядерных нейтрофилов более 10%).

При стартовом планировании эмпирической антимикробной терапии пациенту с нозокомиальной пневмонией необходимо учитывать локальные микробиологические данные о наиболее часто встречающихся возбудителях и их механизмах антибиотикорезистентности, прогнозировать риск встречи с резистентными штаммами бактерий.

Симптоматическое лечение

Купирование лихорадки.

Жаропонижающие препараты назначают при температуре тела выше $38,0\text{--}38,5^\circ\text{C}$. При плохой переносимости лихорадочного синдрома, головных болях, повышении артериального давления (АД) и выраженной тахикардии (особенно при наличии ишемических изменений или нарушениях ритма) жаропонижающие препараты используют и при более низких цифрах. Наиболее безопасным препаратом является парацетамол.

Противокашлевые препараты: бутамират, леводропризин, ренгалин.

Мукоактивные препараты: амброксол, ацетилцистеин.

Назначение мукоактивных препаратов возможно у пациентов с продуктивным кашлем (нозокомиальная инфекция, сопутствующие процессы – хронический бронхит и др.).

Приложение 1

Основные схемы фармакологического лечения в зависимости от тяжести заболевания

Форма заболевания	Возможные варианты схем лечения*
Легкие формы (без поражения легких)	Симптоматическая терапия
Среднетяжелые формы (поражение легких без ДН, КТ-1–2)	НМГ (пероральные антикоагулянты)
	Симптоматическая терапия
	Противовоспалительная терапия: ГКС по показаниям (Прил. 3)
Среднетяжелые формы (поражение легких без ДН, КТ-2–3) у пациентов старше 60 лет или с сопутствующими хроническими заболеваниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение), а также при «прогрессировании процесса»	НМГ
	Симптоматическая терапия
	Противовоспалительная терапия: ГКС, олокизумаб, левилимаб по показаниям (Прил. 3)
	Фавипиравир (назначение целесообразно, если с момента появления симптомов заболевания прошло менее 5 сут)
Тяжелые формы (вирусное поражение легких с развитием ДН, ОРДС, сепсис, КТ-3–4)	НМГ
	Противовоспалительная терапия: тоцилизумаб, сарилумаб, ГКС (Прил. 3)
	Фавипиравир (назначение целесообразно, если с момента появления симптомов заболевания прошло менее 5 сут)
	Рамдесивир (назначение целесообразно, если с момента появления симптомов заболевания прошло менее 5 сут)
	Симптоматическая терапия

*Все препараты с назначением «вне инструкции» назначаются по решению врачебной комиссии при подписанном информированном согласии пациента на лечение!

Приложение 2

Шкала оценки тяжести пациента с COVID-19 (шкала NEWS, адаптация)

ФИО _____ Дата _____ Время: 08:00 20:00 (подчеркнуть)

Параметр	Балльная оценка параметра	Параметр больного	Балл пациента	Примечание
Частота дыхания за 1 мин				
≤8	3			
9–11	1			
12–20	0			
21–24	2			
≥25	3			
Насыщение крови кислородом, % (пульсоксиметр)				
≤91	3			
92–93	2			
94–95	1			
≥96	0			
Необходимость ингаляции кислорода				
Да	1			
Нет	0			
АД (систолическое артериальное давление)				
≤90	3			
91–100	2			
101–110	1			
111–219	0			
≥220	3			
Частота сердечных сокращений в 1 мин (пульс)				
≤40	3			
41–50	1			
51–90	0			
91–110	1			
111–130	2			
≥131	3			
Изменение уровня сознания				
Нет	0			
Есть	3			
Пациент с COVID-19				
Подтверждено (положительный)	0			
Подозрительный	0			
Маловероятно	0			
Подтверждено (отрицательный)	0			
Итого	Указать сумму баллов больного		→	
Примечание. 1–4 балла (низкий риск) – коечное отделение; 5 и более баллов (высокий риск) – вызов реаниматолога, перевод (госпитализация) в ОРИТ.				

Приложение 3

Препараты упреждающей противовоспалительной терапии COVID-19

Препарат	Механизм действия	Форма выпуска	Схема назначения
Тоцилизумаб	Препараты на основе моноклональных антител, ингибируют рецепторы ИЛ-6	Концентрат для приготовления раствора для инфузий	400 мг разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят внутривенно, капельно в течение 60 мин* Однократно вводить не более 800 мг
Сарилумаб		Раствор в шприц-ручках	200 мг или 400 мг развести в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводить внутривенно капельно в течение 60 мин*
Олокизумаб	Гуманизированные моноклональные антитела изотипа иммуноглобулина G4/к, разработанные в качестве антагониста ИЛ-6	Раствор для подкожного введения	160 мг/мл – 0,4 мл подкожно однократно
Левалимаб	Моноклональные антитела, ингибируют рецепторы ИЛ-6	Раствор для подкожного введения	324 мг (2 шприца по 162 мг/0,9 мл) подкожно однократно
Метилпреднизолон	ГКС обладают противовоспалительным, иммуносупрессивным, противошоковым действием	Раствор	500–1000 мг 1 раз в день в течение 3 сут
Дексаметазон		Раствор	20–40 мг 1 раз в сутки в течение 3–5 сут
Преднизолон		Раствор	300–600 мг 2 раза в сутки в течение 3 сут
*Дополнительное назначение ингибиторов ИЛ-6 в той же дозе через 12 ч: • отсутствие или недостаточный клинический эффект (не купировалась лихорадка), или • отсутствие снижения концентрации высокочувствительного СРБ < 30–50% от исходного, и/или • отсутствие снижения концентрации D-димера, фибриногена или ферритина.			

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 9 (26.10.2020). [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiia 9 (26.10.2020) (in Russian).]
- Информационное письмо президента МАСРМ. <http://cough-conf.ru/uploads/20200512/COVID.pdf> [Informatsionnoe pis'mo prezidenta MASRM <http://cough-conf.ru/uploads/20200512/COVID.pdf> (in Russian).]
- Зайцев А.А., Чернов С.А., Крюков Е.В. и др. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации). Лечащий врач. 2020; 6: 76–80. [Zaitsev AA, Chernov SA, Kriukov EV et al. Prakticheskii opyt vedeniia patsientov s novoi koronavirusnoi infektsiei COVID-19 v stacionare (predvaritel'nye itogi i rekomendatsii). Lechashchii vrach. 2020; 6: 76–80 (in Russian).]
- Зайцев А.А. Письмо в редакцию. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020; 22 (2): 84–6. DOI: 10.36488/cmac.2020.2.84-8 [Zaitsev AA. Pis'mo v redaktsiiu. Klinicheskaia mikrobiologiya i antimikrobnaiia khimioterapiia. 2020; 22 (2): 84–6. DOI: 10.36488/cmac.2020.2.84-8 (in Russian).]
- Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л. и др. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19. КМАХ. 2020; 22 (2): 88–91. DOI: 10.36488/cmac.2020.2.88-91 [Zaitsev AA, Golukhova EZ, Mamalyga ML et al. Effektivnost' pul's-terapii metilprednizolonom u patsientov s COVID-19. KMAKh. 2020; 22 (2): 88–91. DOI: 10.36488/cmac.2020.2.88-91 (in Russian).]
- Basseti M. The Novel Chinese Coronavirus (2019-nCoV) Infections: challenges for fighting the storm <https://doi.org/10.1111/eci.13209>; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/eci.13209>
- European Commission. Novel coronavirus 2019-nCoV https://ec.europa.eu/health/coronavirus_en
- FDA. Novel coronavirus (2019-nCoV). <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/novel-coronavirus-2019-ncov>
- Huang C et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5 [Epub ahead of print]
- Junqiang L et al. CT Imaging of the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200236>; <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020200236>
- Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации, 2018. <http://nasci.ru/?id=2880> [Programma SKAT (Strategiia Kontrolia Antimikrobnaii Terapii) pri okazanii stacionarnoi meditsinskoi pomoshchi. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii, 2018. <http://nasci.ru/?id=2880> (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Зайцев Андрей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., гл. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко», гл. пульмонолог Минобороны России, засл. врач РФ. E-mail: a-zaitsev@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

Чернов Сергей Александрович – проф., гл. терапевт ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», засл. врач РФ

Стец Валерий Викторович – нач. центра анестезиологии и реанимации ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», зам. гл. реаниматолога Минобороны России

Паценко Михаил Борисович – канд. мед. наук, гл. терапевт Минобороны России, засл. врач РФ

Кудряшов Олег Иванович – нач. внештат. инфекционного центра ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»

Чернецов Владимир Александрович – д-р мед. наук, зам. нач. по медицинской части ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», засл. врач РФ

Крюков Евгений Владимирович – чл.-кор. РАН, проф., нач. ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», засл. врач РФ

Andrei A. Zaitsev – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital. E-mail: a-zaitsev@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

Sergei A. Chernov – Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital

Valerii V. Stets – Head of the Center for Anesthesiology and Reanimation, Burdenko Main Military Clinical Hospital

Mikhail B. Patsenko – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Main Military Clinical Hospital

Oleg I. Kudriashov – Head of the Freelance Infection Center, Burdenko Main Military Clinical Hospital

Vladimir A. Chernetsov – D. Sci. (Med.), Burdenko Main Military Clinical Hospital

Evgenii V. Kriukov – Prof., Corr. Memb. RAS, Burdenko Main Military Clinical Hospital

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.11.2020

OmniDoctor

www.omnidocor.ru

Портал для врачей, провизоров и фармацевтов



17 периодических изданий в электронном виде

Издаем научные журналы и газеты для врачей, провизоров и фармацевтов



Удобство получения информации

Печатные издания, электронная библиотека, видеоматериалы доступны на различных видах устройств



5000+ авторов

Лучшие отечественные и зарубежные специалисты, ведущие эксперты из различных областей медицины



Издаем журналы с 1999 года

Специалисты в области здравоохранения доверяют нам с 1999 года!



Мероприятия

Проводим собственные вебинары с ведущими экспертами из различных областей медицины, а также предлагаем тематические конференции и выставки партнеров.



17 периодических изданий для врачей и провизоров



Медiateка

Полезные материалы для врачей, провизоров и фармацевтов. Записи вебинаров и подкастов.



127055, Россия, Москва,
ул. Новослободская, 31с4
Телефон: +7 (495) 098-03-59
Сайт: omnidocor.ru
E-mail: subscribe@omnidocor.ru

- ⊖ 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





- 100% активность против основных возбудителей респираторных инфекций в условиях роста резистентности^{1-9*}
- Широкий выбор форм для удобства каждого пациента⁹
- Амоксиклав® доступен для пациентов¹⁰

Литература:

1. Koslov P.S. и др. Клин. микробиол. антимикробиол. химотер. 2010. Т. 12. № 4. С. 329-341. По результатам исследования штаммов S. pneumoniae: резистентных штаммов 0%, условно-резистентных 0,4%. 2. Согласно данным проспективного многоцентрового микробиологического исследования ПеГАС-III (2006-2009 гг. 9 медицинских центров в 8 городах), включавшего 691 штамм H. influenzae, была показана активность амоксициллина/клавуланата в отношении 100% штаммов H. influenzae. Сивая О.В. и др. Антибиотикорезистентность Haemophilus influenzae в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС // Клин. микробиол. антимикробиол. химотер. 2014. Т. 16. № 1. С. 57-69. 3. M. catarrhalis — активность не менее 99%. Jacobs MR, Felmington D, Appelbaum PC, et al. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents // J Antimicrob Chemother. 2003; 52(2):229-46. 4. S. pneumoniae (в 30-50% случаев причина инфекционных респираторных заболеваний), H. influenzae (в 10-20% случаев причина инфекционных респираторных заболеваний), P. aeruginosa (в 10-20% случаев причина инфекционных респираторных заболеваний). Выбор оптимального антибактериального препарата // С.В. Яковлев // Рус. мед. журн. 2003. Т. 11. № 18. С. 12-14. 5. M. catarrhalis (в 10% случаев причина инфекционных респираторных заболеваний). Murphy TF, Brauer AL, Grant EJ, Sethi S. Moraxella catarrhalis in chronic obstructive pulmonary disease: burden of disease and immune response // Am J Respir Crit Care Med. 2005; 172(2):195-9. 6. Сочетание S. pneumoniae и H. influenzae (в 50-80% случаев, причина инфекционных респираторных заболеваний) — Заплатников А.П., Корюха Н.В., Гирина А.А., Неймаз И.В. Принципы антибактериальной терапии внебольничных инфекций респираторного тракта у детей // Вопросы современной педиатрии. Выпуск № 2. Т. 11. 2012. 7. Зайцев А.А., Синюков А.И. Защищенные ампициллины: эпоха ренессанса β-лактамов // РМЖ (Болезни дыхательных путей. Антибиотики). 2007. Т. 15. № 7. С. 572. 8. Biedenbach DJ, Badal RE, Huang M-Y, et al. In Vitro Activity of Oral Antimicrobial Agents against Pathogens Associated with Community-Acquired Upper Respiratory Tract and Urinary Tract Infections: A Five Country Surveillance Study // Infect Dis Ther. 2016. 5:139-53. 9. O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. December 2014. Available from: http://amr-review.org/. Пер. номера П N012124/03, П N012124/01, ЛСР-005243/08. 10. Источник: данные ООО «АЙКБЮВИА Солюшнс», полученные из базы данных: «Розничный аудит ГПС и БАД в РФ», январь 2019 года. Средняя розничная цена лекарственного препарата Амоксиклав® составила 352 руб/пакет 35 колеб, лекарственного препарата Амоксиклав® Квиктаб® составила 407 руб/пакет 78 колеб.

* S. pneumoniae и H. influenzae.

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Амоксиклав®; Амоксиклав® Квиктаб. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N012124/03; ЛП-004109. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: амоксициллин + клавулановая кислота. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: порошок для приготовления суспензии для приема внутрь — 125 мг + 31,25 мг/5 мл; 250 мг + 62,5 мг/5 мл; 400 мг + 57 мг/5 мл; таблетки диспергируемые 125 мг + 31,25 мг; 250 мг + 62,5 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к амоксициллину/клавулановой кислоте микроорганизмами: инфекции верхних дыхательных путей и лор-органов (в том числе острый и хронический синусит, острый и хронический средний отит, заглоточный абсцесс, тонзиллит, фарингит); инфекции нижних дыхательных путей (острый бронхит с бактериальной суперинфекцией, обострение хронического бронхита, пневмония); инфекции мочевыводящих путей (например, цистит, уретрит, пиелонефрит); инфекции в гинекологии и акушерстве; инфекции кожи и мягких тканей, включая укусы человека и животных; инфекции костной и соединительной тканей (например, остеомиелит); инфекции желчных путей (холецистит, холангит); одонтогенные инфекции. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте, другим компонентам препарата; тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) в анамнезе к другим β-лактамам антибиотикам (цефалоспорины, карбапенемы или монобактамы); холестатическая желтуха и/или другие нарушения функции печени, вызванные приемом амоксициллина/клавулановой кислоты, в анамнезе; детский возраст до 2 лет (для Амоксиклав® Квиктаб); инфекционный мононуклеоз; лимфолейкоз. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: при псевдомембранозном колите в анамнезе, заболеваниях ЖКТ, печеночной недостаточности, тяжелых нарушениях функции почек, беременности, в период лактации, при одновременном применении с антикоагулянтами. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Амоксиклав® — внутрь. Суточная доза суспензий 125 мг + 31,25 мг/5 мл и 250 мг + 62,5 мг/5 мл. Новорожденные и дети до 3 месяцев: 30 мг/кг (по амоксициллину) в сутки, разделенные на 2 приема (каждые 12 ч). Дети старше 3 месяцев: от 20 мг/кг при инфекциях легкой и средней тяжести течения до 40 мг/кг при тяжелом течении инфекции и инфекции нижних дыхательных путей, среднем отите, синусите (в пересчете на амоксициллин) в сутки, разделенные на 2 приема. Амоксиклав® Квиктаб® — внутрь, в начале еды. Режим дозирования устанавливается индивидуально в зависимости от возраста, массы тела, функции почек пациента и степени тяжести инфекции. Таблетки необходимо растворить в половине стакана воды (минимум 30 мл) и тщательно перемешать, затем выпить, или подержать таблетки во рту до полного растворения, после чего проглотить. У детей в возрасте до 3 лет таблетки обязательно растворять в воде. Продолжительность лечения зависит от тяжести инфекции и не должна без особой необходимости превышать 14 дней. Для детей в возрасте от 2 до 12 лет суточная доза обычно составляет 125 мг/31,25 мг или 250 мг/62,5 мг 3 раза в сутки (из расчета 20-40 мг амоксициллина и 5-10 мг клавулановой кислоты на кг массы тела). При тяжелых, рецидивирующих и хронических инфекциях эти дозы можно удваивать (максимальная суточная доза составляет 60 мг амоксициллина и 15 мг клавулановой кислоты на кг массы тела). Взрослым и детям 12 лет и старше или с массой тела 40 кг и более препарат назначают по 500 мг/125 мг 3 раза в сутки. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: часто (1/100, < 1/10) — потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея, кандидоз кожи и слизистых оболочек. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: перед началом лечения необходимо опросить пациента для выявления в анамнезе реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины или другие β-лактамы антибиотиков. У пациентов, имеющих повышенную чувствительность к пенициллинам, возможны перекрестные аллергические реакции с цефалоспориновыми антибиотиками. При курсовом лечении необходимо проводить контроль за состоянием функции органов кроветворения, печени, почек. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек требуется адекватная коррекция дозы или увеличение интервалов между приемом дозы. ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Амоксиклав®. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N012124/01. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: амоксициллин + клавулановая кислота. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 500 мг + 125 мг; 875 мг + 125 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: инфекции, вызванные чувствительными штаммами микроорганизмами: инфекции верхних дыхательных путей и лор-органов (в т.ч. острый и хронический синусит, острый и хронический средний отит, заглоточный абсцесс, тонзиллит, фарингит); инфекции нижних дыхательных путей (в т.ч. острый бронхит с бактериальной суперинфекцией, хронический бронхит, пневмония); инфекции мочевыводящих путей; инфекции в гинекологии; инфекции кожи и мягких тканей, а также раны от укусов человека и животных; инфекции костной и соединительной тканей; инфекции желчных путей (холецистит, холангит); одонтогенные инфекции. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к компонентам препарата; повышенная чувствительность в анамнезе к пенициллинам, цефалоспорином и другим β-лактамам антибиотикам; холестатическая желтуха и/или другие нарушения функции печени, вызванные приемом амоксициллина/клавулановой кислоты в анамнезе; инфекционный мононуклеоз и лимфолейкоз; детский возраст до 12 лет или с массой тела менее 40 кг. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: псевдомембранозный колит в анамнезе, заболевания желудочно-кишечного тракта, печеночная недостаточность, тяжелые нарушения функции почек, беременность, период лактации, при одновременном применении с антикоагулянтами. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь. Режим дозирования устанавливается индивидуально в зависимости от возраста, массы тела, функции почек пациента, а также от степени тяжести инфекции. Препарат Амоксиклав® рекомендуется принимать в начале еды для оптимальной абсорбции и уменьшения возможных побочных эффектов со стороны пищеварительной системы. Курс лечения составляет 5-14 дней. Продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом. Лечение не должно продолжаться более 14 дней без повторного медицинского осмотра. Взрослые и дети 12 лет и старше или с массой тела 40 кг и более: для лечения тяжелых инфекций и инфекций органов дыхания — 1 таблетка 500 мг + 125 мг каждые 8 ч (3 раза в день) или 1 таблетка 875 мг + 125 мг каждые 12 часов (2 раза в день). ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: часто (1/100, < 1/10) — тошнота, рвота, диарея, кандидоз кожи и слизистых оболочек. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: перед началом лечения необходимо опросить пациента для выявления в анамнезе реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины или другие β-лактамы антибиотиков. У пациентов, имеющих повышенную чувствительность к пенициллинам, возможны перекрестные аллергические реакции с цефалоспориновыми антибиотиками. При курсовом лечении необходимо проводить контроль за состоянием функции органов кроветворения, печени, почек. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек требуется адекватная коррекция дозы или увеличение интервалов между приемом дозы.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ

RU1905687045

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский просп., д. 72, корп. 3. Тел.: +7 (495) 660-75-09. www.sandoz.ru

РЕКЛАМА

SANDOZ A Novartis Division